Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.

Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini.

"Katamnestische Untersuchungen an 201 Patienten mit einer Virushepatitis unter besonderer Berücksichtigung der posthepatitischen Hyperbilirubinämie."

Inaugural-Dissertation zur Erlangung eines Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg.

Vorgelegt von

Gerd Bungartz,
aus Gelsenkirchen.

Marburg 1973.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.

Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini.

"Katamnestische Untersuchungen an 201 Patienten mit einer Virushepatitis unter besonderer Berücksichtigung der posthepatitischen Hyperbilirubinämie."

Inaugural-Dissertation zur Erlangung eines Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg.

Vorgelegt von

Gerd B u n g a r t z ,
aus Gelsenkirchen.

Marburg 1973.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.

Referent: Prof. Dr. W. D ö l l e .

Correferent: Prof. Dr. Ch. Barb

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Katamnestische Untersuchungen an 201 Patienten mit akuter Virushepatitis unter besonderer Berücksichtigung der posthepatitischen Hyperbilirubinämie.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung
A) Übersicht bisheriger Kenntnisse zum Problem der Virushepatitis.
a) Geschichtliches
b) Ätiologie und Epidemiologie
c) Klinik der infektiösen Hepatitis
d) Hepatitisverlauf und Prognose
1. rezidivierende Hepatitis
2. fulminante Hepatitis
3. subakute Hepatitis
4. chronische Hepatitis
5. posthepatitische Cirrhose
6. Hepatitis mit Cholostase
7. Posthepatitis-Syndrom
8. "posthepatitische" Hyperbilirubinämie
e) Therapie der Hepatitis epidemica
1. Basistherapie
2. Zusatztherapie
B) Fragestellung der vorliegenden Arbeit
Vergleichende Untersuchung zum Einfluß einer medikamentösen Therapie auf den Verlauf der akuten Virushepatitis und Häufigkeit der "posthepatitischen" Bilirubinämie - untersucht am Krankengut in der Med. Universitäts-Klinik Marburg, aus den Jahren 1958 bis 1967.

II. Krankengut und Methodik
III. Ergebnisse
a) Ergebnis der Krankenblattauswertung
b) Ergebnis der Nachuntersuchungen
c) Ergebnis der Fragebogenaktion
d) Verstorbene Patienten
IV. Diskussion
V. Zusammenfassung
VI. Literaturnachweis

) Geschichtliches

Die erste Beschreibung der Hepatitis epidemica findet sich schon bei Hippokrates (56). Auch das ganze Mittelalter hindurch sind uns Beschreibungen von Gelbsuchtepidemien bekannt. Sehr zahlreiche und schwer verlaufende Hepatitisepidemien finden sich im Laufe des 19. Jahrhunderts (47). Sie sind meistens von Militärärzten beschrieben. Gelbsuchtepidemien von gigantischen Ausmaßen ereigneten sich in den letzten beiden großen Kriegen. Nach Berechnungen von Gutzeit aus dem Jahre 1950 sollen im Laufe des 2. Weltkrieges allein nur auf deutscher Seite 5 - 6 Millionen Soldaten erkrankt gewesen sein (41).

Über die Ursachen der infektiösen Hepatitis, die uns heute als eine Viruserkrankung bekannt ist, sind mannigfaltige Theorien im Laufe der Jahrhunderte aufgestellt worden. Vor Entdeckung der Bakterien als Ursache von Seuchen suchte man die Ursachen vorwiegend in Einflüsse der Umwelt wie schlechte Wohnverhältnisse, klimatische Einflüsse, verdorbene Nahrungsmittel, einseitige Kost usw. (35). Eine große Bedeutung in der Medizin des 19. Jahrhunderts bis zur Mitte unseres Jahrhunderts hatte die Auffassung Virchows von der Atiologie der infektiösen Hepatitis. Er sah die Ursache der Gelbsucht in einem entzündlichen Schleimpfropf an der Papilla Vateri, der den Ausgang des Ductus choledochus verstopft (101). Virchow nannte die Krankheit deshalb katarrhalischen Ikterus, ein Name, der lange Zeit beibehalten wurde. Erst vor etwa 30 Jahren konnte die Identität zwischen Ict. katarrhalis und infektiöser Hepatitis bewiesen werden. Den Skandinaviern Andersen und Tulinius gelang eine Übertragung der Gelbsucht auf Ferkel mittels des Duodenalsaftes an Hepatitis erkrankter Menschen (2). 1942 gelang dem Deutschen Voegt die erfolgreiche Übertragung von Mensch zu Mensch (102). Weitere Klarheit brachte die Einführung der Punktionsdiagnostik mit dem histologischen Nachweis akuter Entzündungserscheinungen (27,79). Bunt und widersprüchlich

wie die Theorien über die Ätiologie der infektiösen Hepatitis im Laufe der Jahrhunderte waren dementsprechend auch die Methoden, die angewendet wurden, um diese Krankheit zu heilen. Die antiken Autoren (21) empfahlen warme Lager, warme Kataplasmen und Kompressen, Schröpfköpfe, Blutegel und Skarifikationen. Die häufige Magenverstimmung und Obstipation wurde mit Skammoniumharz, weissem Mangold, bitteren Mandeln, Wermut und Anis behandelt (4). Celsus verordnete Seereisen, vor allem bei bewegter See sowie Bäder und Trinken von Mineralwasser (22). Auch die Medikamente des Mittelalters gegen die Hepatitis erscheinen uns recht heroisch. So empfiehlt Paullini in seiner Dreckapotheke Kot von Kühen, Ziegen, Hunden, Schaden, Pferden, Schwalben, Gänsen und Menschen, den Urin eines weintrinkenden Jünglings sowie Cerumen (73). Ein Mittel gegen die Gelbsucht, die sich teilweise bis in die heutige Zeit gehalten hat, sind die Schafläuse. Erstmals beschrieben als Rezept gegen die Gelbsucht wurde es von Becher im Jahre 1663 (5). Noch im Jahre 1951 erschien eine Arbeit über dieses Thema (77).

b) Ätiologie und Epidemiologie

Die Ätiologie der Hepatitis epidemica ist noch immer unbekannt. Bei den Erregern der Hepatitis handelt es sich wahrscheinlich um Viren. Die angenommene Virusätiologie beruht nach Popper (74) auf

den epidemiologischen Beobachtungen,
den Übertragungsversuchen,
der Viruszüchtung und den Übertragungsversuchen an Freiwilligen,
dem Nachweis virusartiger Teilchen im Elektronenmikroskop.

Verschiedene klinische und epidemiologische Tatsachen sowie virologische Befunde sprechen dafür, daß das Virus unter den Adenoviren zu finden ist (46). Wahrscheinlich gibt es drei serologisch verschiedene Typen von Viren, von denen

zwei beim Menschen eine Hepatitis mit typischen klinischen und biochemischen Befunden erzeugen können, und zwar soll das kleine Virus I H (A) für die infektiöse Hepatitis und das größere Virus SH (B) für die homologen Serumhepatitis verantwortlich sein. Über den Vergleich von epidemischer Hepatitis und Serumhepatitis gibt uns Tabelle 1 Auskunft nach den Angaben des Hepatitiskomitees der Weltgesundheitsorganisation, Genf 1955 (86).

Tabelle 1

Vergleich zwischen epidemischer Hepatitis und Serumhepatitis

	epidemische Hep.	Serumhep.
ungefähre Virusgröße (mμ)	15	26
Inkubationszeit (in Wochen)	2 - 8	8 - 26
Saisonabhängigkeit	Herbst, Winter	keine
bevorzugtes Alter	Kinder, Jugendl.	keines
Virusausscheidung mit dem Stuhl	ja, in der akuten Phase	unbewiesen
Viramie	2 - 3 Wochen vor klinischem Krkh.-Beginn u. während d. akut. Erkrankung	während Inkubation und der ak. Erkrankung
Infektionsweg	oral u. parenteral	parenteral
Immunität		
homologe	vorhanden	vermutet
heterologe	-	-
Dauer des Virusträgerzustandes	Blut: unbekannt Stuhl: bis 16 Mon.	bis 5 J. unbekannt
Wert prophylakt. Gaben von Gamma-Globulin	gut	noch nicht bewiesen

In den letzten Jahren hat das sog. Australia-Antigen (Au-Antigen) für die Ätiologie der Hepatitis epidemica

grosses Interesse gewonnen. Bei dem Au-Antigen handelt es sich um ein Proteinmolekül, das 1964 zum ersten Mal von Blumberg im Serum eines australischen Ureinwohners beobachtet worden ist (12). Er wies dieses Antigen in der Immundiffusion durch Praezipitation mit einem Antikörper enthaltenden Serum eines mehrfach mit Bluttransfusionen behandelten Hämophiliepatienten nach. Mit der gleichen Technik wies Price (76) im Serum von Patienten mit Serumhepatitis ein Antigen nach, welches er daher als SH-Antigen bezeichnete und welches nach allem, was bekannt ist, mit dem Au-Antigen von Blumberg identisch ist (Au-SH-Antigen).

Verschiedene Untersuchungen von gesunden Blutspendern ergaben nur ein geringes, wenn auch geographisch deutlich unterschiedliches Vorkommen des Au-SH-Antigens (Tabelle 2).

Tabelle 2

Au-SH-Antigen bei gesunden Blutspendern (zusammengestellt nach Literaturangaben)

Land	untersuchte Personen	davon positiv Au-SH-Antigen	m %	Autor	
USA	4.844	8	0,2 %	Prince	(7
USA	1.726	8	0,4 %	Gocke	(4
Japan	11.820	141	1,3 %	Okochi	(7
Südostasien	1.802	111	6,2 %	Blumberg	(1
Afrika	112	18	16,0 %	Hirschman	(4
Schweiz	2.641	5	0,2 %	Krech	(5
Deutschland	2.053	17	0,83 %	Sanwald	(8
Deutschland	5.150	24	0,46 %	Kaboth	(5

Wesentlich häufiger wurde das Antigen bei Patienten mit Leukämie (14), Down-Syndrom (15), lepromatöser Lepra (16) und vor allem mit Serumhepatitis nachgewiesen.

Tabelle 3

Au-SH-Antigen bei Patienten mit Serumhepatitis (zusammengestellt nach Literaturangaben).

Land	Anzahl der untersuchten Patienten	davon pos. Au-SH-Antigen	in %	Bemerkungen	Autor
USA	49	39	80 %	Innerhalb 12 Tage nach Krankheitsbeginn	Gocke (40)
USA	62	46	74 %	Serumhepatitis	Hirschman (48)
England	27	11	41 %	-	Cossart (25)
USA	88	46	52 %		Wright (105)
Schweiz	543	87	16 %	-	Krech (59)
Deutschl. a)	143	74	51,7 %	Immundiffusion	Kaboth (52)
b)	107	82	76,6 %	KBR	Kaboth (52)
Oesterr.	30	13	43,3 %	-	Krassnitzky (58)

Die Häufigkeit des Au-SH-Antigen-Nachweises bei akut erkrankten Hepatitispatienten liegt also deutlich höher als bei gesunden Personen. Auffallend ist eine extreme Schwankungsbreite bei den verschiedenen Untersuchern zwischen 16 % und 80 %. Der Nachweis hängt wahrscheinlich wesentlich vom Zeitpunkt der Nachuntersuchung ab, da das Antigen bereits vor Ausbruch der klinischen Symptome nachgewiesen werden kann, dann aber relativ schnell aus dem Blut verschwindet. Auch ist das Antigen im Serum von Patienten mit epidemischer Hepatitis im Gegensatz zur Serumhepatitis in der Regel nicht vorhanden.

Der Nachweis, daß es sich bei dem Au-SH-Antigen um das Serumhepatitisvirus selbst handelt, konnte bisher nicht erbracht werden. Eventuell handelt es sich nur um ein Nebenprodukt der Virussynthese (1).

c) Klinik der infektiösen Hepatitis

Die Inkubationszeit beträgt bei der epidemischen Hepatitis 15 - 40 Tage und bei der Serumhepatitis 45 - 160 Tage. Die Frühsymptome unterscheiden sich nicht von vielen anderen Infektionskrankheiten: Allgemeines Krankheitsgefühl, Fieberanstieg bis 39 Grad, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, uncharakteristische Bauchbeschwerden sowie Gelenk- und Muskelschmerzen. Objektiv findet sich eine Hepatomegalie, die auch szintiphotographisch erfaßt wurde (63). Nach einigen Tagen bis Wochen kommt es dann zum Auftreten des Ikterus. Es ist aber wahrscheinlich, daß nicht wenige Kranke nur das Prodromalstadium durchmachen und es bei ihnen gar nicht zum Ausbruch der Gelbsucht kommt. Urobilinogenvermehrung im Harn und eine Erhöhung der GOT und GPT im Serum zeigen dann eine "anikterische Hepatitis" an.

Laboratoriumsdiagnostik

Im praeikterischen Stadium finden sich Leukopenie, Lymphopenie und Neutropenie. In 5 - 30 % der Erkrankungen treten im peripheren Blutbild atypische Lymphocyten (Virocyten) auf, wie sie ähnlich bei der infektiösen Mononucleose gefunden werden. Die Reticulocyten sind vermehrt (49). Die Erythrocytenlebensdauer ist herabgesetzt. Die BSG ist in der praeikterischen Phase erhöht, um sich mit dem Auftreten des Ikterus zu normalisieren. Von den Gerinnungsfaktoren sind besonders die Faktoren II, V und VII erniedrigt, und zwar in Relation zur Schwere der Hepatitis.(24).
Die GOT und besonders die GPT im Serum sind schon in der Frühphase der Erkrankung erhöht. Sie spiegeln das Ausmaß der Leberzellschädigung wider, hierdurch sind sie für die Verlaufsbeurteilung bedeutungsvoll. Die alkalische Phospha-

tase im Serum ist meist nur gering erhöht.

Die alkalische Leukocytenphosphatase ist häufig unterhalb des Normbereiches (19). Serumalbumine und -globuline bleiben bei leichteren Erkrankungen unverändert, bei schweren Fällen findet sich eine Erniedrigung der Albumine bei gleichzeitigem Anstieg der Globuline. Infolge dieser Proteinverschiebungen werden dann auch zahlreiche Serumflockungsteste positiv (Thymoltrübungsrest, Zinksulfatprobe). Bei den Immunglobulinen findet sich eine Vermehrung des IgM zu Beginn der Erkrankung (97) mit Erhöhung des IgM/IgA-Quotienten über 1 (28). Die Spezifität der Serumimmunglobulinveränderungen für die Mesenchymreaktion der Leber ist jedoch gering (57). Im Gegensatz zu den normalen Werten beim Verschlußikterus ist bei der infektiösen Hepatitis der Serumeisenspiegel erhöht. Der Gesamtbilirubinspiegel steigt selten über den Wert von 20 mg/100 ml an.

Im Urin findet sich -als erster pathologischer Wert bei einer Hepatitis - Bilirubin. Später erscheint Urobilinogen vermehrt bei Verschwinden der Bilirubinürie.

d) Hepatitisverlauf und Prognose

Einen Überblick über die bekannten Verlaufsformen der Virushepatitis gibt die nachstehende Tabelle 4, modifiziert nach Martini (65).
Im allgemeinen verläuft die Hepatitis günstig.
Die Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Ausheilungsquote der akuten Hepatitis.

Tabelle 4

Verlaufsformen der akuten Virushepatitis (modifiziert nach Martini (65)

Akute Hepatitis

Normaler Verlauf		rezidiv. Hepatitis	cholostat. Hepatitis	subakute Hepatitis	chronische Hepatitis	fulminante (nekrotisierende Hepatitis)	
Posthepat. Hyperbilir.	Posthepatitis-Syndrom						
Heilung		Heilung		chron. persist. Hepatitis			
					chron. aggressive Hepatitis		
						posthepat. Cirrhose	Tod

Tabelle 5

Literaturangaben über die Ausheilungsquote der akuten Hepatitis

Autor		Ausheilungsquote
Siede u. Klamp	(87)	87 %
Kunkel et al.	(62)	87 %
Ewers u. a.	(33)	89 %
Schmidt, K.E.A.	(96)	über 90 %
De la Cuadra	(26)	92 %

Durchschnittlich muß der jugendliche Erwachsene mit einer Krankheitsdauer von 6 Wochen rechnen. Bei großen Epidemien gewöhnlicher Hepatitis liegt nach den Berichten der WHO (104) die Mortalität bei 0,1 - 0,2 %, wobei zu bedenken ist, daß in diesen Statistiken die anikterischen Verlaufsformen nicht berücksichtigt sind und somit die Sterblichkeit noch niedriger liegen dürfte. Nach klinischer Erfahrung ist die Serumhepatitis mit einer höheren Mortalität belastet (bis 20 %) als die infektiöse Hepatitis (71). Weiterhin ist die Prognose abhängig vom Alter und allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten sowie vermutlich vom jeweiligen Charakter des Virus.

1. Rezidivierende Hepatitis (86)
   In 1,8 bis 15 % aller Erkrankungen treten Rezidive auf, meist während des ersten Halbjahres nach der akuten Erkrankung (43). Häufig findet sich dann in der Anamnese schwere körperliche Tätigkeit oder Alkoholgenuß. Auffällig ist die Rezidivhäufigkeit von 10 % bei den Steroidbehandelten gegenüber 0 % in einer Kontrollgruppe (42). Auch Möller fand bei 84 Patienten, die mit Glucokorticoiden behandelt wurden, 12 Rezidivfälle (70). Als Ursache werden Zusammenhänge einer Steigerung der Viruspathogenität nach Absetzen der Steroidtherapie erwogen (94). In den meisten Fällen kommt es auch nach einem Rezidiv zur völligen Ausheilung, (43).

2. Fulminante (nekrotisierende) Hepatitis (86)
Hierbei handelt es sich um die sehr seltene, schwerste Verlaufsform mit massivem Untergang von Leberzellen und oftmals Übergang in Coma hepaticum.

3. Subakute Hepatitis (86)
Bei dieser Verlaufsvariante der Hepatitis treten nicht wie gewöhnlich nach einiger Zeit Besserung und Genesung ein, sondern Anzeichen fortschreitender Erkrankung mit sehr wechselnd starker Gelbsucht, mässiger Temperaturerhöhung sowie bleibender Leber- und Milzvergrösserung. Der Beginn ist meist weniger akut als bei der gewöhnlichen Hepatitis. Die Mortalität der subakuten Hepatitis ist allgemein hoch, die Rekonvaleszenz dauert 1 - 3 Jahre.

4. Chronische Hepatitis
Von dieser Erkrankung wird gesprochen, wenn die histologischen und serochemischen Entzündungszeichen länger als ein Jahr nach der akuten Hepatitis bestehen bleiben (100).

a) Chronisch-persistierende Hepatitis
Im Gegensatz zu der unten aufgeführten chronisch-aggressiven Hepatitis weist diese einen gutartigen klinischen Verlauf auf, die bei anhaltender Entzündung keine Progredienz in Richtung auf eine Lebercirrhose erkennen läßt. Klinisch finden sich Müdigkeit (75 %), Oberbauchschmerz (50 %), eine tastbar vergrösserte Leber (50 %) sowie mässig erhöhte BTT-Retention und schwach pathologische Transaminasenwerte (100). Bei einer Untersuchung von Becker (6) konnte in keinem von 14 untersuchten Seren von Patienten mit chronisch-persistierender Hepatitis das Au-SH-Antigen nachgewiesen werden.

b) Chronisch-aggressive Hepatitis
Diese Verlaufsform ist histologisch gekennzeichnet durch eine periportale Entzündung mit ausgedehnter Entzündung des angrenzenden Leberparenchyms (piece-meal-Nekrose) (100). Statistisch zeigt sich eine Häufung in den Alters-

Klassen zwischen 30 und 50 Jahren. Charakteristisch ist ein protrahierter pathologisch-biochemischer Verlauf auffallender schubweiser klinischer Verlauf. Klinisch-chemisch findet man Hypergammaglobulinämie, pathologische Bromsulfanretention und intermittierende Bilirubin- und Transaminasenerhöhungen. In 95 % findet sich eine vergrösserte und druckschmerzhafte Leber (100). Als Ursache für die Progredienz der chronischen aggressiven Hepatitis werden immunologische, insbesondere autoimmunologische Vorgänge diskutiert, evtl. als Folge einer persistierenden Virushepatitis (78). Als eine Spielart der chronisch-progressiven Hepatitis wird die lupoide Hepatitis angesehen, welche durch den Nachweis antinukleärer Antikörper im Blut (Antikonsumptionstest und LE-Zellen) gekennzeichnet ist. Das Leiden befällt vorwiegend (ca. 75 %) das weibliche Geschlecht (95).

5. Posthepatische Cirrhose (51,36)
Die Möglichkeit des Überganges einer Virushepatitis in eine Cirrhose ist sehr wahrscheinlich, wenn sie auch nicht widerspruchslos akzeptiert wird. Histologische Verlaufskontrollen sprechen sehr für eine solche Entwicklung (92). Der endgültige Beweis für das Fortschreiten einer Virushepatitis zur Cirrhose kann erst erbracht werden, wenn spezifische Testmethoden zum Nachweis einer Virusinfektion bekannt sind. Mit der Entdeckung des Au-SH-Antigens ist man dessen Ziel vielleicht etwas nähergekommen.

6. Hepatitis mit Cholestase (30,66)
Hier nimmt die Virushepatitis einen protrahierten Verlauf mit langdauerndem Ikterus vom Verschlußtyp. Im Verlauf mancher Epidemien zeigten bis zu 46 % der Infizierten ein solches Verhalten. Die Prognose ist gut. In der Regel heilt diese Verlaufsform klinisch und histologisch ad integrum ab (85).

7. Posthepatitisches Syndrom (55)
Hierbei finden sich Allgemeinsymptome wie Leistungsschwäche, auffällige Müdigkeit, Angstgefühl, Schwindelzustände, Appetitlosigkeit, Fettunverträglichkeit und Druckgefühl im rechten Oberbauch. Außer einer evtl. vorkommenden grossen, druckempfindlichen Leber ist klinisch und histologisch kein pathologischer Befund zu erheben.

8. Posthepatische Hyperbilirubinaemie (53)
In einigen Fällen bleibt als einziges faßbares Zeichen der Hepatitiserkrankung eine leichte Hyperbilirubinaemie über Monate und Jahre hinaus bestehen. Dabei ist vorwiegend die direkte (nicht konjugierte) Fraktion erhöht. Der Bilirubinspiegel wird bei einem Teil der Fälle mit p.H. durch seelische und körperliche Belastungen erhöht (54). Nicht selten dürfte es sich bei diesen Bilirubinerhöhungen allerdings um Patienten mit einer konstitutionellen Hyperbilirubinaemie handeln, die unabhängig davon eine Hepatitis durchgemacht haben. Unter konstitutioneller (oder funktioneller) Hyperbilirubinaemie versteht man eine leichte Erhöhung des Bilirubins im Serum, ohne daß eine Haemolyse, eine Leberzellschädigung oder ein extra- oder intrahepatischer Gallengangsverschluß vorliegt. Die französischen Kliniker Gilbert und Lareboullet beschrieben im Jahre 1900 (39) derartige Veränderungen zum ersten Mal und nannten es "Cholémie simple familiale". Im Jahre 1939 nahm Meulengracht eingehende klinische Untersuchungen zum Problem solcher funktioneller Hyperbilirubinaemien vor. Da er sie vorwiegend bei jungen Menschen gefunden hatte, schlug er die Bezeichnung "Icterus intermittens juvenilis" vor (68). 1954 beschrieben Dubin und Johnson eine weitere Variante der funktionellen Hyperbilirubinaemie, die gekennzeichnet ist durch eine grünlich-schwarze Leber (black liver jaundice) (31). Schließlich sei noch die von Rotor (80) beschriebene Hyperbilirubinaemie zu erwähnen, bei der kein Pigment in der Leberzelle nachweis-

bar ist, die sonst jedoch dem Dubin-Johnson-Syndrom entspricht. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die einzelnen Formen der funktionellen Hyperbilirubinaemien. Eine deutliche Trennung zwischen den einzelnen Formen ist aber nicht immer möglich. So fanden Sagild (81) und Mitarbeiter bei einem Kranken unkonjugiertes Bilirubin im Serum und lipochromähnliche Granula in der Leber, also eine Überschneidung von Dubin-Johnson- und Gilbert-Syndrom. Auch ist evtl. das Rotor-Syndrom nur eine Variante des Dubin-Johnson-Syndroms, da sich doch bei einer Familie bei zwei Angehörigen eine Erhöhung des konjugierten Bilirubins. Im dem Biopsie-Präparat war jedoch nur bei einem das Pigment nachweisbar (3).

Tabelle 6

Vergleichender Überblick über die einzelnen Formen der funktionellen Hyperbilirubinaemien

	A	B	C	D
rh.-Bezeichnung ynonym	Ikterus juvenilis intermittens Meulengracht Wahrscheinlich Cholémie simple familiale Gilbert	Posthepatische Hyperbilirubinaemie (Kalk)	Dubin-Johnson-Syndrom	Rotor-Syndrom
athogenese	a) Familiäre Erkrankung, Erbgang dominant	a) Familiäre Erkrankung meist nicht bekannt	a) oft familiär	a) wie C
	b) wahrscheinlich gestörter Transportmechanismus des Bilirubins		b) gestörter Weitertransport des konjugierten Bilirubins in den Gallenkanälchen (Rückresorption)	b) wie C
	c) Shunthyperbilirubinaemie		c) -	c) -
	d) keine (manifeste) Hepatitisepidemie in der Anamnese	d) Hepatitis epidemica 1/2 - 15 Jahre vorher	d) keine manifeste Hepatitis-Anamnese	d) wie C
ymptome	1. Subikterus, intermittierend verstärkt nach psych. und körperlichen Belastungen	1. wie A	1. wie A	1. wie A
	2. Hyperbilirubinaemie indirektes bis 3 mg%	2. wie A	2. vorwiegend direktes Bilirubin erhöht	2. wie C
	3. keine Bilirubinurie, Urobilinogenausscheidung normal	3. wie A	3. Bilirubinurie im Anfall	3. wie C
	4. subjektive Beschwerdeen: Verdauungsstörungen, Schwächegefühl, Übelkeit, Mißempfindungen über der Leber	4. wie A	4. nur geringe subjektive Beschwerden	4. wie C
	5. keine Haemolysezeichen (osm. Resistenz und Price-Jones-Kurve normal)	5. osmot. Resistenz gelegentlich verändert	5. keine Haemolysezeichen	5. wie C

Fortsetzung zu Tabelle 6

	A	B	C	D
Symptome	6. Leberfunktionsproben unauffällig	wie A	6. BSP-Probe pathol. (210-Min-Wert) höher als 45-Min-Wert), evtl. alk. Phosphatasewert erhöt	6. alk. Phosphatase normal, sonst wie C
	7. Leber evtl. leicht vergrössert, Milz unauffällig	7. Leber und Milz leicht vergrössert	7. meist normal	7. wie C
	8. Leberpunktat unauffällig	8. wie A	8. brauner Farbstoff in Leberzellen, (Melanum, Lipofusan?); makroskop. schwarz-grüne Leber (black liver jaundice)	8. wie C
	9. i. v. Cholangiographie normal	9. wie A	9. i. v. Cholangiographie stets negativ	9. wie C
Prognose	gut	gut	gut	gut
Literatur	68, 69, 81, 75	8, 53, 54	93, 31, 20, 32, 3, 81, 64	8, 3

Zur Beantwortung der Frage nach den Spätschäden an der Leber bei Hepatitis epidemica sind verschiedene Wege beschritten worden:

1. Verlaufsbeobachtungen und Nachuntersuchungen von Hepatitiskranken (90,92).
2. Katamnestische Untersuchungen bei sicher nachgewiesener Cirrhose (90).
3. Epidemiologische Untersuchungen, wobei die Zahl der Hepatitisfälle mit der Zahl der Cirrhosetodesfälle in Beziehung gesetzt wird (10). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Folgekrankheiten der Hepatitis epidemica, wie sie bei den verschiedenen Autoren gefunden wurden.

Tabelle 7

Literaturangaben über die Häufigkeit chronischer Leberschäden nach Virushepatitis

Autor	Gesamtzahl	Patienten mit Beschwerden	nachuntersucht	chron. Hepatitis	Leberzirrhose	posthep. Hyperbil
Seifert (83)	332	-	-	2,4 %	4,5 %	
Franken (36)	279	155	144	0	3 bei Alkoholikern	3
Blum (11)	202	-	-	4,0 %	-	-
Selmair (84)	394	194	222	3,6 %	0,8 %	
Krieg (60)	762	-	-	7,74% + 1,9%	0,5 %	
Fleischmann (34)	1 026	-	579	1,2 %	-	
Ewers (33)	102	11	10	a) aggressive 1(0,98% b) persistierende 2(1,96%)	1(0,98 %) post-nekr. Typ	6(5,9%)

e) Therapie der Hepatitis infectiosa

Die Therapie der Hepatitis infectiosa ist unbefriedigend. Eine kausale Therapie, d. h. eine gegen das Hepatitisvirus gerichtete Behandlung gibt es noch nicht. Zweckmässigerweise möchten wir drei Formeln der Behandlung, wie sie zur Zeit geübt werden, nebeneinanderstellen:

1. Basistherapie,
2. Zusatztherapie, d. h. Basistherapie und med. Behandlung,
3. Basistherapie und Corticoidtherapie + (med. Behandlung).

Ad 1. Basistherapie:

Unter dieser Therapie-Form versteht man eine Behandlung lediglich mit Bettruhe und Diät. Die Verordnung der Bettruhe erfolgt aus der Erfahrung, daß eine Entzündung um so schneller ausheilt, je mehr Ruhe der Organismus hat. Weiter wird motiviert, daß die Leberdurchblutung beim Übergang von der horizontalen zum aufrechten Lage abweicht. Unberücksichtigt bleibt jedoch dabei, daß dieser Durchblutungsabfall in kürzester Zeit durch homöostatische Mechanismen wieder ausgeglichen wird (99). Dem entsprechen die bekannten Untersuchungen von Chalmers (23), die eine genesungsfördernde Wirkung der Bettruhe in Frage stellen. Auch Silverberg und Mitarbeiter fanden bei einer Kontrollgruppe Hepatitiskranker Kinder, die nach kurzer Krankheitsphase keine Bettruhe mehr einhielten, keinen Unterschied in der Krankheitsdauer, gemessen an der Normalisierungstendenz der Transaminasenaktivität, des Bilirubinspiegels, der Lebergrösse und des Allgemeinzustandes der Kinder als bei einer Kontrollgruppe unter strenger Bettruhe (89). Beide oben aufgeführten Untersuchungen sind bei jungen Menschen vorgenommen worden und lassen sich nicht ohne weiteres auf ältere Menschen übertragen. Sherlock (86) ist der Meinung, daß man Patienten unabhängig vom Grad der Gelbsucht bei subjektivem Wohlergehen unbedenklich aufstehen lassen kann. Martini et al. empfehlen als Zeitpunkt der Beendigung der Bettruhe die Normalisierung des Bilirubins (67).

Viel umstritten war auch die Bedeutung einer speziellen Diät. Früher wurden eine kohlehydratreiche, eiweißarme und fettlose Diät empfohlen. Mang ging von der Vorstellung aus, daß die metabolische Tätigkeit der Leber eine Arbeit darstellte, die ihr im Falle einer Erkrankung möglichst abgenommen werden müsse. Deshalb gebrauchte man auch den Namen "Leberschonkost". Dem ist jedoch entgegen zu halten, daß die Leber, wie jedes andere Organ, zur Aufrechterhaltung ihrer normalen Struktur den Reiz der adäquaten Funktion, d. h. auch den Fettstoffwechsel benötigt (99). So haben die bereits oben erwähnten Untersuchungen von Chalmers und Silverberg mit Mitarbeitern, die auch der Diät einer strengen, vergleichenden Untersuchung unterzogen, gezeigt, daß eine fettarme, geschweige eine fettlose Diät keine therapeutische Notwendigkeit ist, wenn auch wegen des ausgesuchten Patientenkollektivs die schon oben erwähnten Einschränkungen gemacht werden müssen. Sherlock (86) gibt als Standarddiät für Hepatitiskranke 300 g KH und 70 - 100 g EW an. Martini et al. warnen vor jeder Schematisierung und weisen darauf hin, daß die Hepatitisdiät zu Beginn der Erkrankung sicher anders zusammengesetzt sein müsse als gegen Ende (67). Übereinstimmung herrscht in der Forderung, daß die Diät in einer Form gereicht wird, die den Appetit des Kranken am besten anregt.

Ad 2. Zusatztherapie

Vertreter dieser Therapieform fordern neben der Bettruhe und der Diät noch eine zusätzliche Gabe von Medikamenten. Die bei dieser Behandlung angewandten Medikamente sind in vier Gruppen aufzuteilen, die teils einzeln, teils nebeneinander verwendet werden.

1. Infusionen mit Glucose oder Laevulose

   Auf diese Weise versucht man, die nötige Menge KH dem Kranken zuzuführen. Auch Martini und Mitarbeiter (67), die eine grundsätzliche Infusionstherapie bei den Hepatitiden ablehnten, empfehlen sie bei starker Appetitlosigkeit der Kranken. Bei vergleichenden Untersuchungen von Heilmeyer et al. an 60 Patienten mit und 66 Patienten ohne Infusions-

Während der akuten Phase der Hepatitis konnte keine signifikante Verkürzung bis zur Normalisierung der Leberfunktionsproben festgestellt werden (44). Viel diskutiert wird auch die Frage, ob Glucose- oder Laevulosezufuhr für die Leber wertvoller ist. Dabei wird häufig der Laevulose der Vorzug gegeben (106). Der Vorteil der Laevulosetherapie soll darin bestehen, daß durch raschere Phosphorylierung der Fruktose in der Leber schneller größere Mengen an Stoffwechselenergie zur Verfügung gestellt werden als durch Glukose (91). Ein Beweis für die Überlegenheit der Laevulose gegenüber der Glucose bei der Behandlung der Hepatitis ist bis heute jedoch nicht erbracht worden.

2. Vitamine der B-Gruppe

Die Vitamine des B-Komplexes werden bei der Behandlung der Hepatitis viel benutzt. Hierbei geht man von der Vorstellung aus, daß die geschädigte Leber einen größeren Bedarf hat als die gesunde und ein Überschuß der für viele Stoffwechselvorgänge erforderlichen Vitamine sich günstig auf den Krankheitsprozeß auswirkt. Der Beweis, daß diese Vitamine einen günstigen Einfluß auf den Verlauf einer Hepatitis haben, steht noch aus.

Außer Reboflavin (B_2) und Nikotinsäureamid enthalten etliche der sogenannten Leberschutzsubstanzen große Mengen an Folsäure und Vit. B_{12}. Der Biochemiker Heinrich (45) weist darauf hin, daß dieser Folsäure- und B_{12}-Therapie jegliche biochemische Grundlage entbehrt, da der tägliche Vit. B_{12}-Umsatz der Leber nur 30 - 45 /die beträgt und dieser Bedarf aus körpereigenen Depots für 1 Jahr gedeckt werden kann. Heinrich sieht in der Wirkung des Vit. B_{12} bei der Behandlung der Hepatitis allenfalls eine Placebowirkung und als einzigen Vorteil das Fehlen toxischer Nebenwirkungen. Kühn (61) sieht auf Grund einer mit 10 deutschen Kliniken durchgeführten Studie keine überzeugenden Erfolge der Folsäure-Vit.B_{12}-Therapie. Boeder und Mitarbeiter (17) fanden bei 25 Patienten unter Vit. B_{12}-Therapie objektiv keine Verkürzung der Krankheitsdauer

mit rascherem Abfall des Bilirubin oder der Transaminasen bei akuter Hepatitis. Sie glaubten lediglich ein weniger schweres Krankheitsgefühl bei den Patienten mit Vit. B_{12}-Injektionen gegenüber einer Kontrollgruppe feststellen zu können, wobei es sich jedoch wohl um eine Placebowirkung handeln dürfte. Demgegenüber glaubte Börner (18) bei hohen Gaben von Vit.B_{12} einen rascheren Abfall der Transaminasen und des Bilirubins gegenüber einer Vergleichgruppe festzustellen. Diese Angaben basieren jedoch auf einer nicht kontrollierten Studie. Wie aus den Ausgangswerten für Bilirubin und GOT zu ersehen, lagen sie bei der Gruppe der mit Vit.B_{12}-Folsäure behandelten Patienten deutlich niedriger als bei den nur mit Diät und Bettruhe behandelten Kranken. Solange nicht durch doppelten Blindversuch eine Überlegenheit der Vit.B_{12}-Therapie bei der Behandlung der Hepatitis epidemica statistisch aufgezeigt werden kann, muß die klinische Wirksamkeit als unbewiesen gelten.

3. Methionin und Cholin

Diese Substanzen werden als hipotrope Substanzen bezeichnet. Die Fütterung mit einer vollständig cholin- oder methioninfreien Nahrung erzeugte im Tierexperiment eine Fettleber, z. T. auch mit degenerativen Leberzellveränderungen. Hieraus wurde auf eine Leberschutzwirkung dieser lipotropen Substanzen geschlossen. Dabei wird übersehen, daß derart extreme diätetische Situationen, wie sie bei Ratten künstlich hervorgerufen wurden, unter freien Ernährungsbedingungen nicht vorkommen. Beiglböck fand den Cholingehalt bei Menschen mit einer Hepatitis nicht herabgesetzt (7). Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Geisberger (38), der zwei Kollektive verschieden behandelter Hepatitispatienten vergleicht. Die erste Gruppe wurde mit hohen Dosen von Methionin und Cholin behandelt. Die zweite Gruppe erhielt ein Gemisch von Methionin, Cholin (in kleineren Dosen), Vit.B-Komplex und Vit. E (= Litrison(R)).

Dabei fand sich in der ersten Gruppe eine statistisch signifikante spätere Normalisierung des Bilirubins, eine Verlängerung des Spiralaufenthaltes um durchschnittlich 6 Tage sowie bei der Entlassung pathologische Leberfunktionsproben in über 50 %. Besonders der letzte Punkt läßt den Schluß zu, daß Methionin und Cholin in hohen Dosen einen negativen Einfluß auf den Verlauf einer Virushepatitis haben.

4. Steroidbehandlung

Die Auffassungen über eine Steroidbehandlung bei der akuten Hepatitis sind zur Zeit am einheitlichsten. Es besteht Übereinstimmung darüber, daß sie bei schweren und schwersten Fällen der akuten Virushepatitis mit langer Dauer der Bilirubinämie und bei cholostatischen Verlaufsformen indiziert ist.

Weiterhin ist man sich jedoch auch klar darüber, daß eine routinemässige Steroidbehandlung den Krankheitsverlauf der Virushepatitis nicht günstig beeinflußt und wegen der oft gravierenden Nebenwirkungen nicht erfolgen sollte. So fanden Haemmerli und Mitarbeiter in der oben erwähnten Untersuchung (42) neben der deutlich grösseren Rezidivgefahr bei den mit Steroiden behandelten 105 Hepatitispatienten 5 Todesfälle (4 x Ulcus pepticum, 1 x spätaplastische Anämie), bei nur 2 Todesfällen (Coma hepaticum) bei 292 Patienten, die ohne Steroide behandelt wurden.

Eine aufschlußreiche Untersuchung über den Stand der heutigen Therapie bei akuter Virushepatitis findet sich bei Martini und Mitarbeiter (67). Hier sind die Ergebnisse einer Umfrage über die Therapieformen der verschiedenen Lebererkrankungen in zehn internationaler Leberzentren in Europa und den USA aus dem Jahre 1967 zusammengestellt. Nur für die akute, unkomplizierte Virushepatitis ergibt sich dabei

folgendes Bild:

Art der Therapie	geübt von den 10 Kliniken von:
Bettruhe	7
Spezialdiät	1 (120 g EW, 80 g Fett, 450 g KH) = 3.000 - 3.200 cal.
Infusionen mit Glucose und Laevulose	1
Vitamine (B_2, B_{12}, Folsäure	4
Methionin, Cholin	1
Leberextrakte	-
Steroide	3 (bei protrahiertem Verlauf)

II. Krankengut und Methodik

a) Von 215 Patienten in der Medizinischen Klinik der Universitat Marburg, die der Kartei nach in den Jahren 1958 - 1967 (1. Quartal) wegen einer akuten Hepatitis behandelt wurden, waren 14 Krankenblätter nicht auffindbar. Die für die Untersuchung zur Verfügung stehenden Krankenblätter von 201 Patienten liessen sich nun auf Grund zwei verschiedener Behandlungsschemen in zwei Gruppen aufteilen.

Gruppe A): Die Patienten, die in den Jahren 1958 bis Ende 1962 erkrankt waren, wurden neben Bettruhe und Diät noch mit folgenden Medikamenten behandelt (Gruppe A):

1. Infusionen mit Laevulose,
2. Vitamin-B-Mischpräparate wie BVK-Roche(R), Cytobion(R),
3. Lipotrope Substanzen (Cholin, Methionin) wie Hepsan(R),
4. Kombinationspräparate wie Prohepar(R), Laevohepan(R),
5. Aminosäuregemische wie Purinor(R), Reducdyn(R).

Die Infusionstherapie mit Laevulose 5 % in einer Menge von 500 bis 2.000 ml/die erhielten zwischen 1957 und 1962 alle Fälle mit akuter Hepatitis. Vitamin gemische (B-Komplex) wurden ebenfalls regelmässig gegeben, wenn auch in wechselnder Menge. Die Behandlung mit den übrigen, oben aufgezählten Medikamenten war sehr uneinheitlich. Teils wurden Präparate aus den einzelnen Gruppen nebeneinander, teils nacheinander, teils von Anfang der stationären Behandlung an, teils erst nach Beendigung der Bettruhe verordnet. Auch die Dosis und die Dauer dieser zusätzlichen medikamentösen Therapie war von Fall zu Fall verschieden.

Gruppe B): Die zweite Gruppe umfaßt Patienten, die in den den Jahren 1963 bis 1967 (1. Quartal) einschließlich wegen einer akuten Hepatitis aufgenommen

wurden. Bei ihnen wurde lediglich eine Behandlung mit Bettruhe und Diät durchgeführt. Auf jegliche zusätzliche Therapie wurde verzichtet.
Unter den Patienten beider Gruppen befinden sich noch eine Anzahl, die eine Glukokortikoidtherapie erhalten haben. Die Zahl dieser Patienten in beiden Gruppen ist nach Geschlechtern getrennt in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8

Anzahl der Patienten mit Hepatitis epidemica, die neben einer der beiden Therapieformen (Gruppe A oder B) zusätzlich mit Glukokortikoiden behandelt wurden.

	Männer	Frauen	Gesamt
Gruppe A			
(Laevulose, Vit. B etc.)	9	9	18 von 110
+ Corticoide			(= 17 %)
Gruppe B			
(nur Bettruhe und Diät)	12	7	19 von 91
+ Corticoide			(= 20 %)

Bei all diesen Patienten handelte es sich um schwere Fälle mit Bestehenbleiben der Bilirubinaemie über mehrere Wochen und stark verzögertem Abfall der Transaminasen. In der Tabelle 8 fällt auf, daß in der Gruppe B ein gering höherer Prozentsatz mit Corticoiden behandelt wurde, und zwar hauptsächlich zu Lasten der männlichen Patienten. In den nachfolgenden Untersuchungen sind die mit Steroiden behandelten Patienten nicht weiter gesondert erfaßt, sondern zu den einzelnen Hauptgruppen dazugezählt worden.

Um über einen Erfolg bzw. Mißerfolg beider Therapiearten eine Aussage machen zu konnen, wurden zunachst einmal die Patienten beider Gruppen in bezug auf Geschlecht, Erkrankungsalter, Art der Hepatitis und maximaler Bilirubinhöhe verglichen. Tabelle 9 zeigt zunächst die Anzahl der Patienten in den einzelnen Jahren, getrennt nach Geschlechtern.

Tabelle 9

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
Gruppe A			
1958	9	7	16
1959	9	8	17
1960	17	8	25
1961	14	5	19
1962	19	14	33
	68	42	110
Gruppe B			
1963	8	13	21
1964	12	12	24
1965	13	12	25
1966	6	8	14
1967 (1. Quartal)	4	3	7
	43	48	91

Es fällt auf, daß in den Jahren 1958 bis 1962 (Gruppe A) mehr Männer als Frauen mit einer akuten Hepatitis aufgenommen wurden. Bei einer Gesamtzahl von 110 Patienten waren es 68 Männer und nur 42 Frauen entsprechend einem Verhältnis von 62 % zu 38 %. In den nachfolgenden 5 Jahren (1963 bis 1967) ist die Geschlechtsverteilung nahezu gleich (43 Männer (48 %) gegenüber 48 Frauen = 52 %.

Tabelle 10 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erkrankung in den beiden Gruppen, getrennt nach Geschlechtern.

Tabelle 10

Alter der Hepatitispatienten in beiden Therapieformen bei Beginn der Erkrankung (getrennt nach Männern und Frauen).

	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	über 70	Gesamt
Männer								
Gruppe A	9	19	14	12	10	4	-	68
Gruppe B	3	8	6	9	11	4	2	43
Frauen								
Gruppe A	6	13	5	6	5	5	2	42
Gruppe B	2	11	9	7	8	6	5	48

Bei den mit Zusatztherapie (Gruppe A) behandelten Patienten ist der prozentuale Anteil an Männern größer als in der anderen Gruppe. Die Altersverteilung ist in beiden Gruppen annähernd gleich.

Bei den verschiedenn Gruppen wurde getrennt nach Männern und Frauen versucht, sie einer der beiden Formen der Virushepatitis (Hepatitis epidemica oder homologe Serumhepatitis) zuzuordnen. Als Kriterien wurden anamnestische Angaben über Ansteckungsmöglichkeiten bzw. Spritzen oder Bluttransfusionen innerhalb der Inkubationszeit gewertet. Das Ergebnis dieser Aufteilung zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11

Formen der Hepatitis in beiden Therapiegruppen, getrennt nach Männern und Frauen.

	Gruppe A			
	Hepatitis	homolog. Serumhepatitis	fragliche Serumhepatitis	Gesamt
Männer	55	5	8	68
Frauen	30	5	7	42

Gruppe B

	Hepatitis	homolog. Serumhepatitis	fragliche Serumhepatitis	Gesamt
Männer	32	5	6	43
Frauen	37	4	7	48

Bei allen Vorbehalten zur Richtigkeit dieser Form der Zuordnung war bei der Mehrzahl der Patienten eine Hepatitis epidemica anzunehmen. Die homologe Serumhepatitis war bei den Männern in der Gruppe B häufiger (12 %) gegenüber nur 7% in der Gruppe A. Bei den Frauen fanden sich in beiden Gruppen etwa 10 %, die nach den genannten Kriterien an einer homologen Serumhepatitis erkrankt waren.

Weiterhin wurde bei den verschiedenen Gruppen geprüft, welche maximalen Serumbilirubinwerte erreicht wurden (Tabelle 12). Diese Tabelle soll Aufschluß darüber geben, ob in der Schwere der Erkrankung in den beiden Gruppen Unterschiede bestehen. Die Aufschlüsselung erfolgte auch hier wiederum getrennt nach Männern und Frauen.

Tabelle 12

Maximal erreichte Bilirubinwerte während der Hepatitiserkrankung, getrennt nach Männern und Frauen und für beide Therapieformen.

Männer

Max. Bilirubinwert in mg%	-5	-10	-15	-20	-25	-30	- 35	-40mg%	Gesamt
Gruppe A	18	23	11	4	5	4	3	-	68
Gruppe B	8	11	10	4	7	2	1	-	43

Frauen

Gruppe A	9	10	8	3	3	3	4	2	42
Gruppe B	5	17	12	5	3	4	2	-	48

Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, ist die Häufigkeitsverteilung der maximal erreichten Bilirubinwerte in den

beiden Kollektiven nicht wesentlich verschieden. Bei den Männern der Gruppe A ist der prozentuale Anteil der Fälle mit max. Bilirubinwert unter 10 mg% etwas größer als in Gruppe B.

Um den Verlauf der Krankheit zu prüfen, wurde aus allen Krankenblättern die Dauer der Krankheit festgestellt. Als Zeitgrenzen galten der Beginn des Ikterus und die Entlassung aus der stationären Behandlung. Weiterhin wurde das Verhalten von Bilirubin und Transaminasen während der stationären Behandlung ausgewertet.

Um eine Aussage über irgendwelche Spätschäden an der Leber nach Hepatitis epidemica unter den beiden Therapieformen machen zu können, wurde in den Jahren 1967/68 an die 201 Patienten, die in den Jahren 1958 bis 1967 in der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg wegen akuter Hepatitis behandelt wurden, eine Aufforderung zur Nachuntersuchung geschickt. Die Beobachtungszeit beträgt also minimal 1 Jahr und maximal 9 Jahre. Von den 201 Patienten erschienen 89 zur Nachuntersuchung. 61 Patienten waren unbekannt verzogen. Von 10 Patienten wurde uns bekannt, daß sie inzwischen verstorben seien. Von den restlichen 41 Patienten war keine Antwort zu erhalten. Nach nochmaliger vergeblicher Aufforderung zur Nachuntersuchung wurde diesen 41 nicht erschienenen Patienten ein Fragebogen zugeschickt. Der Fragebogen wurde uns von 11 Patienten ausgefüllt zurückgeschickt. Zusammengefaßt ergaben sich die in Tabelle 13 zusammengefaßten Zahlen:

Tabelle 13

Ergebnis der Aufforderung zur Nachuntersuchung der Hepatitispatienten (getrennt nach beiden Therapiegruppen).

	Gruppe A	Gruppe B
Gesamt	110 = 100 %	91 = 100 %
nachuntersucht	35 = 31,8 %	54 = 59,3 %
unbekannt verzogen	41 = 37,2 %	20 = 21,9 %
verstorben	7 = 6,3 %	3 = 3,2 %
Fragebogen unbeantwortet	4 = 3,6 %	7 = 7,4 %
keine Antwort	23 = 20,7 %	7 = 7,4 %

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, daß die Patienten, die mit Basistherapie (Gruppe B) behandelt wurden, fast doppelt so zahlreich zur Nachuntersuchung erschienen waren, als die des Vergleichskollektivs. Diese Beobachtung dürfte ihren Grund darin haben, daß bei der letzteren Gruppe durchschnittlich etwa 6 - 7 Jahre seit der Erkrankung an der Hepatitis bis zur Nachuntersuchung vergangen sind, während es bei den Patienten der anderen Gruppe durchschnittlich nur 2 - 3 Jahre waren. Auch die Unterschiede in den beiden Gruppen bei den unbekannt verzogenen und verstorbenen Patienten sind unter diesem Gesichtspunkt sicher zu verstehen.

Krankengut der nachuntersuchten Patienten

Insgesamt wurden von den 201 Patienten 89 = 45 % nachuntersucht. Die nachstehend aufgeführten Tabellen sollen Aufschluß darüber geben, ob in bezug auf Alter, Krankenhausaufenthalt und Zuordnung zur Art der Hepatitis - Hepatitis epidemica oder homologe Serumhepatitis - ein Unterschied zwischen nachuntersuchten Patienten und Gesamtkollektiv besteht.

Tabelle 14

Alter der nachuntersuchten Patienten im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv (aufgeteilt nach Frauen und Männer, vgl. Tabelle 10).

Frauen

Gruppe A	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	üb.70	Gesamt
Gesamtkollektiv	6	13	5	6	5	5	2	42
nachuntersucht	3	4	2	3	3	1	1	17
Gruppe B								
Gesamtkollektiv	2	11	9	7	8	6	5	48
nachuntersucht	1	6	4	7	4	4	2	28

Männer

Gruppe A	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	üb.70	Gesamt
Gesamtkollektiv	9	19	14	12	10	4	-	68
nachuntersucht	1	6	2	3	3	3	-	18
Gruppe B								
Gesamtkollektiv	3	8	6	9	11	4	2	43
nachuntersucht	1	7	3	7	6	2	-	26

Bei den nachuntersuchten 89 Patienten handelt es sich um 45 Frauen und 44 Männer, Aus der Tabelle geht hervor, daß keine bestimmte Altersgruppe im Vergleich zum Gesamtkollektiv bevorzugt zur Nachuntersuchung erschien.

In den Abb. 1 a und 1 b wurden bei beiden Geschlechtern wiederum die Krankheitsdauer in Abhängigkeit vom Alter aufgezeichnet. Dadurch soll im Vergleich mit Abb. 2 a und 2 b (s. u.) festgestellt werden, ob evtl. bei den nachuntersuchten Patienten die Krankheitsdauer anders war.

Aus dieser Darstellung erkennt man im Vergleich mit der Abb. 2 a und 2 b (S. 37), daß auch bei den nachuntersuchten Patienten etwa durchschnittlich 20 bis 40 Tage vom Beginn des Ikterus bis zur Krankenhausentlassung vergingen. Es findet sich kein größerer Unterschied zum Gesamtkollektiv.

In Tabelle 15 sind Daten zur Frage der Art der Hepatitis bei den nachuntersuchten Patienten zusammengestellt. Es wurden wiederum die anamnestischen Angaben über Ansteckungsmöglichkeiten bzw. Spritzen und Bluttransfusionen innerhalb der Inkubationszeit als Kriterien gewertet.

Abbildung 1 a und b: Krankheitsdauer unter beiden Therapieformen in Abhängigkeit vom Alter der nachuntersuchten Patienten (getrennt nach Männern und Frauen).

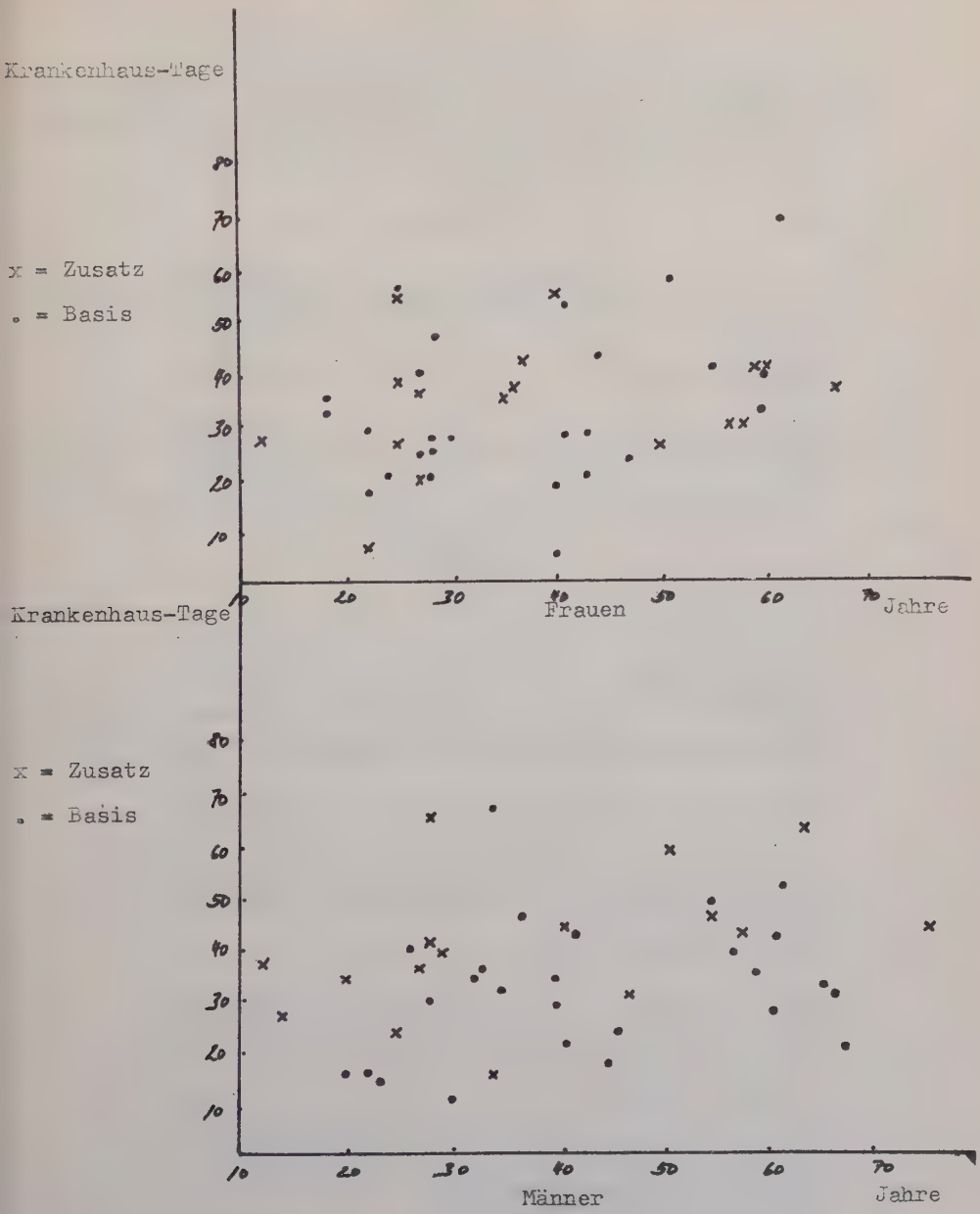


Tabelle 15

Vergleichende Zusammenstellung zwischen Gesamtkollektiv und nachuntersuchten Patienten über die Art der Hepatitis für beide Therapiegruppen (vgl. Tabelle 11).

Männer

	Gruppe A		Gruppe B	
	Gesamt	Nachunters.	Gesamt	Nachunters.
Hepatitis	55	13	32	21
Homolog. Serumhepatitis	5	2	5	2
fragliche Serumhepatitis	8	3	6	3
Gesamt	68	18	43	26

Frauen

Hepatitis	30	13	37	23
Homolog. Serumhepatitis	5	2	4	1
fragliche Serumhepatitis	7	2	7	4
Gesamt	42	17	48	28

Es fällt auf, daß die Patienten, bei denen Verdacht auf eine homologe Serumhepatitis bestand, im Verhältnis zu den beiden anderen Gruppen seltener zur Nachuntersuchung erschienen waren. Dieses bezieht sich auf die Patienten beider Therapiegruppen.

Analog zu Tabelle 12 wurde auch bei den nachuntersuchten Patienten geprüft, welche maximalen Serumbilirubinwerte erreicht wurden und mit dem Gesamtkollektiv verglichen (Tabelle 16). Diese Tabelle soll Aufschluß darüber geben, ob in der Schwere der Erkrankung bei den nachuntersuchten Patienten ein Unterschied in den beiden Therapiegruppen bestand.

Tabelle 16

Maximale Bilirubinwerte bei den nachuntersuchten Patienten im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv für beide Therapiegruppen (getrennt nach Männer und Frauen, vgl. Tabelle 12).

Männer

	-5	-10	-15	-20	-25	-30	-35	-40	Gesamt
Gruppe A									
Gesamtkollektiv	18	23	11	4	5	4	3	-	68
nachuntersucht	3	6	3	1	2	2	1	-	18
Gruppe B									
Gesamtkollektiv	8	11	10	4	7	2	1	-	43
nachuntersucht	8	4	7	1	3	2	1	-	26

Frauen

Gruppe A									
Gesamtkollektiv	9	10	8	3	3	3	4	2	42
nachuntersucht	1	4	6	1	1	3	1	-	17
Gruppe B									
Gesamtkollektiv	5	17	12	5	3	4	2	-	48
nachuntersucht	4	8	7	5	2	1	1	-	28

Bei den zur Nachuntersuchung erschienenen Patienten wurde zunächst eine genaue Zwischenanamnese erhoben und nach den noch bestehenden Beschwerden gefragt. Dann folgte die klinische Untersuchung, bei der besonders auch auf die äusseren Merkmale einer Leberschädigung geachtet wurde (Weißnägel, Parotisschwellung, Gefäßspinnen, Palmarerythem usw.). Bei den einzelnen Patienten wurde die Leberhöhe gemessen. Routinemässig wurden folgende Laboruntersuchungen bei allen Patienten durchgeführt: Serumbili-

rubin, BSG, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Takata, Elektrophorese, Urinstatus. Bei Patienten, bei denen auf Grund des anamnestischen oder klinischen Bildes ein Leberschaden möglich schien, wurden noch folgende zusätzliche Untersuchungen erhoben: BTT, Coombs-Test, Hämolyseprüfung.

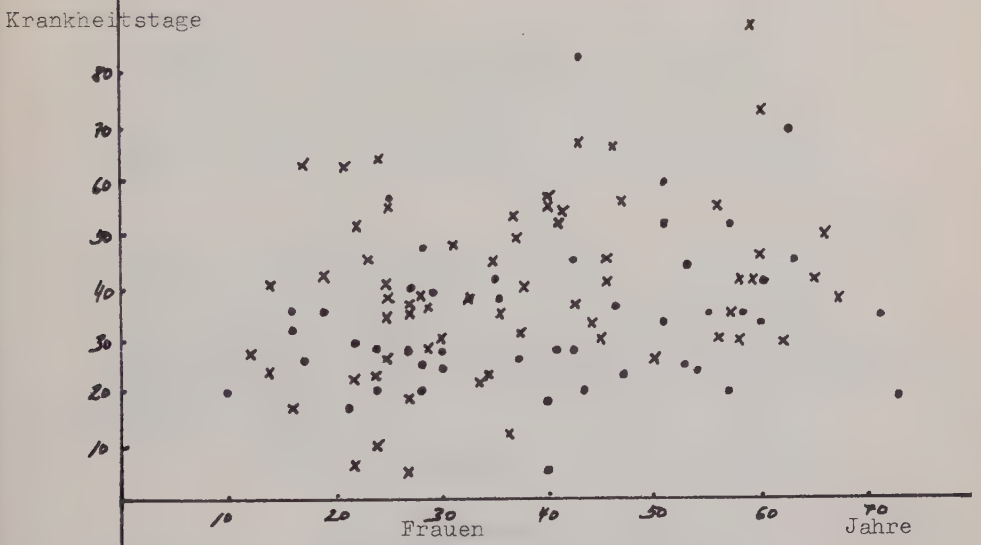
III. Ergebnisse

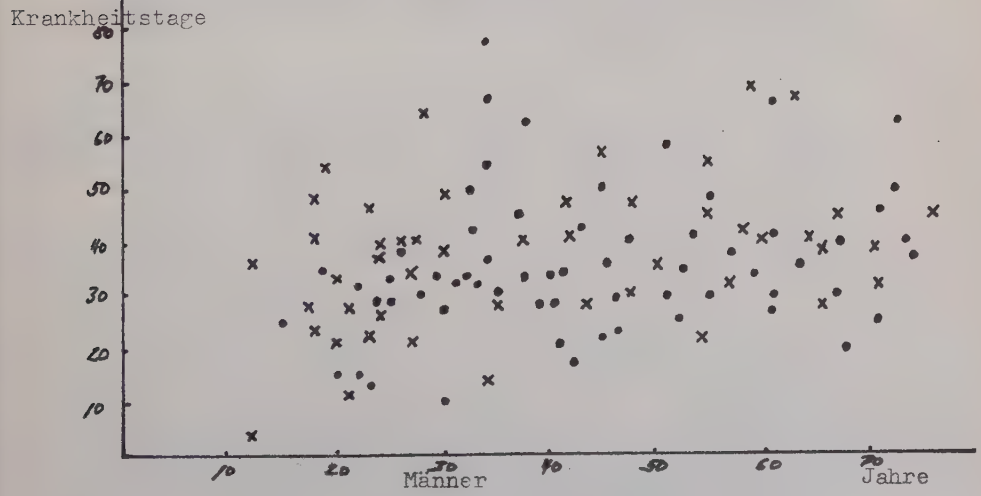
a) Ergebnisse der Krankenblattauswertung:

Zunächst entnahmen wir aus den 201 Krankenblättern der Patienten mit akuter Hepatitis die Dauer der Krankheit. Wie oben gesagt, wurden als Zeitgrenzen der Beginn des Ikterus und die Entlassung aus der stationären Behandlung genommen. Letztere ist zwar nicht dem Zeitpunkt der Ausheilung gleichzusetzen. Wie dem Vergleich der Abb. 3 a, 3 b und 4 a, 4 b (s. u.) zu entnehmen ist, ist gemessen an den Werten von Bilirubin und den Transaminasen die Entlassung jedoch erst nach weitgehender Normalisierung erfolgt.
Das Ergebnis, getrennt nach Gruppe A und B zeigt uns die Abb. 2 a und 2 b. Hier wurde die Dauer der Erkrankung in Abhängigkeit zum Alter getrennt nach Männern und Frauen graphisch aufgezeichnet.
Aus dieser Darstellung erkennt man, daß bei der Mehrheit der Kranken beider Gruppen zwischen 20 und 40 Tagen von Ikterusbeginn bis zur Krankenhausentlassung vergingen. Eine Abhängigkeit der Krankheitsdauer vom Alter der Patienten läßt sich insoweit feststellen, daß mit zunehmendem Alter auch die Krankheitsdauer zunahm. So läßt sich aus Abb. 2 a berechnen, daß von den insgesamt 59 an Hepatitis erkrankten Männern, die nicht älter als 40 Jahre alt waren, nur 16 = 27,1 % länger als 40 Tage erkrankt waren. Demgegenüber hatten von den 52 Männern, die jenseits des 40. Lebensjahres erkrankten, 21 eine Krankheitsdauer von mehr als 40 Tagen (40,4 %). Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Berechnungen aus Abb. 2 b für die weiblichen Patienten. Hier waren bei den 46 10- bis 40jährigen Patientinnen 13 länger als 40 Tage krank (= 28,3 %)

Abbildung 2 a und 2 b:
Krankheitsdauer unter beiden Therapieformen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (getrennt nach Männern und Frauen)

x = Zusatz
. = Basis





während es bei 44 Patienten über 40 Jahre 18 (= 40,9 %) waren.

In Tabelle 17 wurde die Abhängigkeit vom Alter unter den beiden verschiedenen Therapiegruppen berechnet. Dieser Vergleich zeigt, daß in der Gruppe B bis auf die Altersgruppe der 30- bis 40jährigen der Krankenhausaufenthalt kürzer ist als bei der Gruppe A. Dieses Ergebnis läßt sich auch aus Tab. 2 a und 2 b berechnen. Der Krankenhausaufenthalt überschritt bei den Patienten ohne zusätzliche Therapie (Gruppe B) weniger häufig 40 Tage als bei den mit medikamentöser Behandlung, und zwar waren bei den Männern der Gruppe B nur 27,9 % länger als 40 Tage stationär gegenüber 42,6 % der Gruppe B. Das Verhältnis war bei den weiblichen Patienten ähnlich. Hier waren es 27,9 % in der Gruppe B gegenüber 42,6 % in der Gruppe A.

Tabelle 17

Durchschnittliche Krankheitsdauer für beide Therapiegruppen in Tagen, in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung.

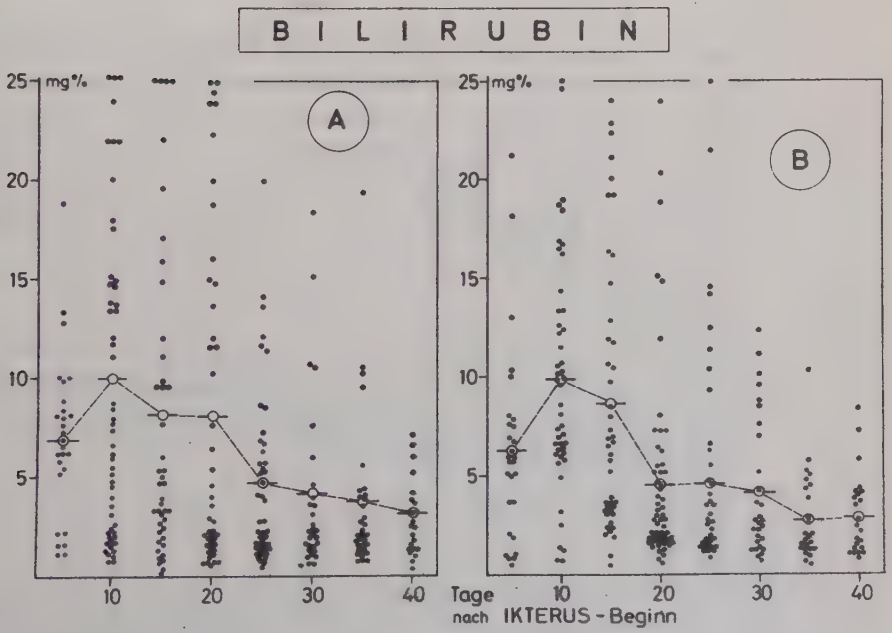
Alter	0-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	über 70	
Gruppe A	33,8	35,2	37,3	45,2	47,8	42,3	-	Tage
±	15,4	14,8	13,5	11,9	17,4	11,9	-	
Gruppe B	30,0	29,8	41,8	33,7	38,6	42,3	-	Tage
±	7,1	11,04	16,7	17,5	11,2	15,3	-	

Um ein genaueres Bild von dem Verlauf der Hepatitis unter den beiden verschiedenen Therapieformen zu bekommen, wurden die jeweils bestimmten Bilirubinwerte während des Krankheitsverlaufes als Meßpunkte gezeichnet. Eine Unterscheidung in Männern und Frauen wurde dabei nicht mehr gemacht (s. Abb. 3 a und 3 b). Die über

einen Zeitabschnitt von 5 Tagen gemessenen Werte wurden jeweils zusammengefaßt. Aus diesen Kurven läßt sich ablesen, daß der steilste Bilirubinabfall zwischen dem 10. und 20. Tag nach Ikterusbeginn erfolgte, d. h. also in der 2. und 3. Krankheitswoche. Dieser Abfall tritt im Mittel bei den nicht behandelten Fällen (Gruppe B) früher auf als bei Gruppe A.

Abbildung 3 a und 3 b

Abhängigkeit des Bilirubins von der Krankheitsdauer in beiden Therapiegruppen. Die gestrichelte Linie verbindet die Mittelwerte für bestimmte Tage.



Ein ähnliches Bild bietet sich, wenn die mittleren Bilirubinwerte am 5., 10., 15. usw. bis 35. Tag nach Ikterusbeginn getrennt betrachtet werden (Tab. 18).

Tabelle 18

Durchschnittliche mittlere Bilirubinhöhe an bestimmten Krankheitstagen für beide Therapieformen.

Krankheitstag	5.	10.	15.	20.	25.	30.	35	
Gruppe A	7,13	9,65	8,26	7,84	4,66	4,27	3,87	mg% Bilirubin
	± 5,32	6,77	7,59	6,34	4,08	5,71	2,29	
Gruppe B	6,63	9,62	7,88	4,73	4,75	4,49	3,16	mg% Bilirubin
	± 4,47	5,36	5,14	3,82	3,72	2,85	1,52	

Das Verhalten der GPT während des Krankheitsverlaufes bei beiden Kollektiven ist Abb. 4 (S. 42) zu entnehmen. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß in den Jahren 1957 bis 1960 eine Bestimmung der GPT nur seltener (d. h. etwa alle 20 Tage im Gegensatz zu durchschnittlich jeden 5. Tag in den Jahren 1960 bis 1967) vorgenommen wurde, so daß dieser Vergleich in Hinsicht auf eine Verlaufskontrolle mit einer Fehlerquelle belastet ist.

Auch bei der GPT wurden genau wie in Tabelle 18 beim Bilirubin die Durchschnittswerte an bestimmten Tagen aus den Kurven errechnet und miteinander verglichen. Das Ergebnis zeigt Tabelle 19.

Abbildung 4

Abhängigkeit der Glutamatpyruvattransaminase im beiden Therapiegruppen von den Krankheitstagen. Die jeweils bestimmten GPT-Werte sind vom logarithmischen Maßstab (ln) eingezeichnet.

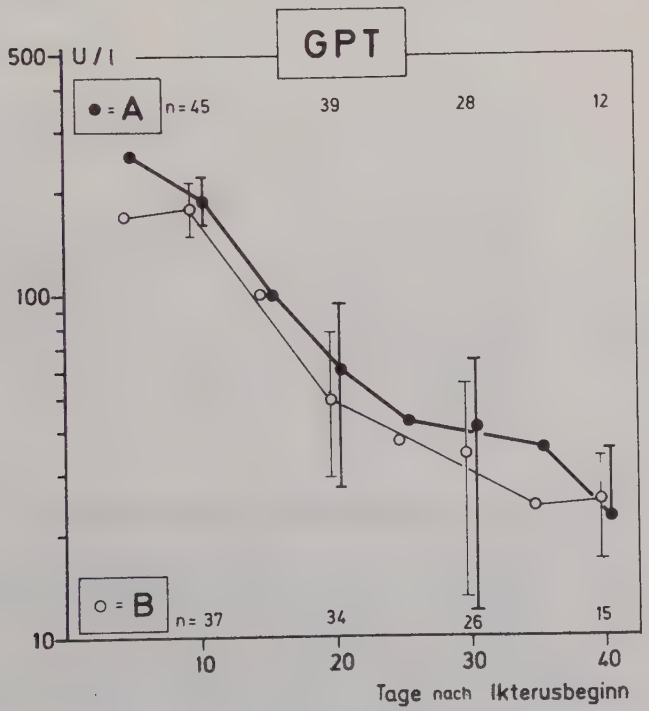


Tabelle 19

Durchschnittliche mittlere GPT-Höhe an bestimmten Krankheitstagen für beide Therapieformen.

Krankheitstag		5.	10.	15.	20.	25.	30.	35.	
Gruppe A		375	202	108	64	45	49	39	u/l
	±	64	60	43	23	23	13	14	
Gruppe B		164	186	108	55	39	35	28	u/l
	±	81	63	42	23	19	14	16	

Aus diesen Abbildungen und aus der Tabelle wird deutlich, daß bei beiden Patientengruppen die Leberzellschädigung, gemessen an der Höhe der GP-Transaminase schon am 10. Tag nach Ikterusbeginn ihren Höhepunkt erreicht hatte. Vom 5. bis 30. Tag erfolgte jeweils ein bei logarithmischer Darstellung (ln) fast linearer Abfall. Ein rascheres Absinken der Transaminasenwerte durch zusätzliche medikamentöse Therapie läßt sich in diesem Vergleichskollektiv nicht nachweisen.

III b Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Die Auswertung der Nachuntersuchungen erfolgte getrennt nach der jeweils angewandten Therapie. Dabei ergab sich folgendes Bild:

1. In der Zeit zwischen Krankenhausentlassung und Nachuntersuchung aufgetretene Erkrankungen:

Gruppe A (Zusatz) n = 35

Männer n = 18		Frauen n = 17	
Ulcus ventriculi	1	Myocardinfarkt	2
Prim.-chron. Polyarthritis	1	Cholelithiasis	2
Coronarinsuffizienz	1	prim.-chron. Polyarthritis	1
Ulcus duodeni	1	renale Hypertonie	1
Nephrolithiasis	1	Descensus uteri	1
Claudicatio intermittens	1		
Prostatahypertrophie	1		
Cholelithiasis	1		

Gruppe B (Basis) n = 54

Männer n = 26		Frauen n = 28	
Coronarinsuffizienz	2	Kreislaufkollaps	2
Diabetes mellitus	2	Myocardinfarkt	1
Asthma bronchiale	1	Cholelithiasis	1
		Tonsillitis	1
		Appendicitis	1

Bei dieser Zusammenstellung ist wiederum zu bedenken, daß bei den Patienten der Gruppe A ein durchschnittlich 5 Jahre längerer Zeitraum zwischen Krankenhausentlassung und Nachuntersuchung lag.

2. Die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung angegebenen Beschwerden in Gruppe A und Gruppe B:

	Männer		Frauen	
	A n = 18	B n = 26	An=17	B n= 28
völlig beschwerdefrei	(7)	12	(7)	9
Druck im re. Oberbauch	(9)	8	(8)	12
Leistungsminderung	(4)	2	(2)	5
Appetitlosigkeit	(1)	2	(2)	1

	Männer		Frauen	
	A n = 18	B n = 26	A n = 17	B n = 2
Übelkeit, Erbrechen	(-)	1	(1)	4
Obstipation	(2)	3	(3)	4
Juckreiz	(1)	-	(4)	1
Fett-Intoleranz	(7)	5	(9)	10
Blähungen	(5)	3	(2)	3
Völlegefühl	(3)	4	(1)	2
Schweißausbruch	(1)	-	(1)	1
Schwindel	(-)	2	(2)	1
Kopfschmerz	(1)	3	(2)	4
Gewichtsabnahme	(-)	-	(-)	1
Urinverfärbung	(2)	1	(1)	-
Stuhlverfärbung	(-)	2	(1)	-
Nasenbluten	(-)	1	(-)	-

3. Bei den nachuntersuchten Patienten wurden folgende Leb größen gemessen:

Tabelle 20

Männer

Leberhöhe bei den nachuntersuchten Hepatitispatienten in beiden Therapiegruppen, getrennt nach Männern und Frauen

Männer

Leberhöhe (cm)	8	8,5	9	9,5	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5
Gruppe A	-	-	-	-	3	2	2	1	6	1	2	-
Gruppe B	1	-	-	1	3	5	3	2	5	-	3	1

Frauen

Leber-Höhe (cm)	8	8,5	9	9,5	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5
Gruppe A	-	-	1	1	5	2	5	2	1	-	8	-
Gruppe B	-	1	3	1	3	4	9	2	3	-	2	-

4. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich bei den 8 nachuntersuchten Patienten folgende Veränderungen der Haut und der Nägel, die als Stigmata einer chronische

Lebererkrankung aufgefaßt werden können. Eine Aufteilung nach Männern und Frauen wurde hierbei nicht gemacht:

Tabelle 21

Bei der Nachuntersuchung festgestellte Zeichen einer chronischen Lebererkrankung für beide Therapiegruppen

	Gruppe A n = 35 Basis		Gruppe B n = 54 Zusatz	
	deutlich	angedeutet	deutlich	angedeutet
Palmarerythem	1	1	1	3
Dupuytren'sche Kontraktur	2	-	1	-
Uhrglasnägel	-	-	1	-
Gefäßspinnen	6	-	5	1
Parotisschwellung	-	-	1	-
Weißnägel	3	1	1	1
Weißflecken	1	1	2	-
Ikterus	-	-	-	1

5. Auswertung der Laborergebnisse

a) Patienten mit Zusatztherapie (Gruppe A)

Von den 110 mit Zusatztherapie behandelten Patienten erschienen 35 zur Nachuntersuchung. Bei 28 dieser Patienten waren die Laborwerte normal. Das entspricht 80 %. Bei den restlichen 7 Patienten handelte es sich um zwei Männer und fünf Frauen. Bei drei Patienten war der Gesamtbilirubinwert im Serum über 1,0 mg%, und zwar 1,4 mg%, 1,5 mg% und 1,7 mg%. In jedem der drei Fälle war die Erhöhung durch den indirekten Anteil verursacht (direkt 0,4, 0,5 und 0,4 mg%). Bei einem dieser Patienten (♂, 17 Jahre) wurde eine stationäre Kontrolle durchgeführt. Eine dabei durchgeführte Leberblindpunktion ergab ein unauffälliges histologisches Bild. Die Leberfunktionsproben waren sämtlich im Normbereich. Eine hämolytische Form der Bilirubinerhöhung konnte ausgeschlossen werden.

Der zweite Fall einer Hyperbilirubinaemie trat bei einer 56jährigen Patientin auf. Hier bestand zusätzlich eine Hyperthyreose.
Eine genauere stationäre Untersuchung wurde von der Patientin leider abgelehnt. Weitere, zusätzlich ambulant durchgeführte Untersuchungen (BSP, Thymol, Weltmann) ergaben keinen pathologischen Befund,

Bei dem 3. Fall handelte es sich um einen 30jährigen Patienten. Auch hier war als einziger pathologischer Befund eine Hyperbilirubinaemie von 1,7 mg% festzustellen. Subjektiv bestanden ebenfalls keinerlei Symptome. Aus diesem Grunde lehnte der Patient auch eine Leberblindpunktion ab. Bei einer Patientin (o, 80 Jahre) war die GOT gering auf 20 mU erhöht. Die GPT hingegen lag mit 8 mU im Normbereich. Bei der gleichen Patientin fand sich auch noch ein Takatawert von 60 % und eine Hypalbuminaemie von 49 % bei einer Gammaglobulinerhöhung von 27 %. Das Serumbilirubin war mit 0,8 mg% im Normbereich. Eine genaue Abklärung der Ursache durch eine Leberblindpunktinn war auch hier nicht möglich.

Bei zwei Patienten ließ sich eine erhöhte BSG von 13/46 mm n. W. bzw. 25/52 mm n. W. feststellen. Die übrigen Laborwerte und die klinische Untersuchung zeigten keinen weiteren krankhaften Befund. Bei einem Patienten fan sich bei der Elektrophorese ein Gammaglobulinwert von 21,5 mg% als einziger leicht pathologischer Befund.

5. b) Patienten mit Basistherapie (Gruppe B)

54 der insgesamt 91 mit Basistherapie behandelten Patienten erschienen zur Nachuntersuchung. Bei diesen 54 Patienten hatten 44 (= 81,4 %) völlig normale Laborwerte. Bei den übrigen 10 fanden sich folgende krankhafte Laborbefunde:

1. Bei einem Patienten (o, 32 Jahre) fanden sich

sichere Zeichen einer Leberschädigung mit Transaminasenerhöhung (GOT 25 mU, GPT 20 mU), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (74 mU), Bilirubinerhöhung auf 1,9 mg% (direkt 0,9 mg%) sowie Urobilinogenvermehrung im Urin. Hinzu kam eine Lebervergrösserung auf 14 cm Höhe in der Medioclavicularlinie. Weiterhin fanden sich als Stigmata einer Leberschädigung Weißnägel, Teleangiektasien und angedeutet beidseitig ein Palmarerythem. Zwischenzeitlich habe der Patient ein Hellerwerden des Stuhles bemerkt. Er gab intermittierende Oberbauchschmerzen an. Alkoholkonsum nach eigenen Angaben: täglich 2 - 3 Liter Bier.

2. Bei einem weiteren Patienten (♂, 24 Jahre) fand sich eine isolierte Hyperbilirubinaemie von 1,3 mg%, Gesamtbilirubin (direkt 0,4 mg%). Die Enzymwerte (GOT, GPT, alkalische Phosphatase) sowie die Elektrophorese, Urinstatus und Eiweißlabilitätsproben verhielten sich sämtlich im Normbereich. Auch der zusätzlich durchgeführte BTT war o. B. Eine Hämolyse konnte ebenfalls ausgeschlossen werden. Der Patient klagte lediglich über zeitweise leichten Druck im rechten Oberbauch. Klinisch waren keine Zeichen einer Leberschädigung zu erkennen.

3. Bei vier Patienten fanden sich isolierte BSG-Erhöhungen von 63/95 mm n. W. (wahrscheinlich Prostata-Ca), 17/37, 25/37 und 21/48.

4. Bei drei Patienten zeigte die Elektrophorese einen Gammaglobulinwert von über 20 %, und zwar 21,6 % und 22 % und 22,8 %.

5. Bei einem Patienten (♂, 44 Jahre) war 6 Wochen nach Entlassung aus der stationären Behandlung eine isolierte GOT-Erhöhung auf 29 mU sowie eine Hyperbilirubinaemie von 1,3 mg% festzustellen. Eine erneute Laboruntersuchung vier Wochen später ergab dann normale Werte. Eine tabellarische Gegenüber-

stellung der pathologischen Laborwerte für beide Therapiegruppen findet sich in Tabelle 22.

Tabelle 22

Pathologischer Ausfall biochemischer Befunde bei den nachuntersuchten Patienten beider Therapiegruppen.

	Gruppe A	Gruppe B	Gesamt
Gesamt (n)	35	54	89
Bilirubin normal	32	52	84
Bilirubin 1-2 mg%	3	2	5
Bilirubin 2 mg%	-	-	
GOT a) normal b) erhöht	a) 34 b) 1 (20 mU)	53 1 (25 mU)	87 2
GPT a) normal b) erhöht	a) 35 b) -	53 1 (20)	88 1
Alk. Phosphatase a) normal b) erhöht	a) 35 b) -	53 1 (74 mU)	88 1
Albumine a) normal b) erniedrigt	a) 34 b) 1 (49 %)	54 -	88 1
Gammaglobuline a) normal b) erhöht	a) 33 b) 2 (27 %, 21,5 %)	51 3 (21,6 %, 22 %, 22,8 %)	84 5
BSG a) normal b) erhöht	a) 33 b) 2 (13/46, 25/52)	50 4 (17/37, 25/57, 21/48, 63/95)	83 6
Urin Ubg a) normal b) vermehrt	a) 35 b) -	53 1	88
Bilirubin a) negativ b) positiv	a) 35 b) -	54 -	89

III c) Patienten, die durch den Fragebogen erfaßt wurden:

Den verbleibenden 41 Patienten, die auf zweimalige Aufforderung zur Nachuntersuchung keine Antwort gaben, wurde ein Fragebogen mit der Bitte zur Beantwortung zugeschickt. Er enthielt Fragen über Beschwerden seit der Entlassung aus stationärer Behandlung, über eingenommene Medikamente und über evtl. erneute stationäre Behandlung. Von 11 Patienten wurde uns dieser Fragebogen ausgefüllt zurückgesandt.

Aufgeteilt in die beiden Therapiegruppen und nach Geschlechtern ergibt sich folgendes Bild:

	Männer	Frauen	Gesamt
Gruppe A	3	1	4
Gruppe B	2	5	7

Von diesen Patienten wurden uns folgende nach der Entlassung aus dem Krankenhaus aufgetretene Krankheiten angegeben:

	Männer		Frauen		Gesamt
Gruppe A	Arthrose	1	Tbc.	1	
			Cholelithiasis	1	
Gruppe B	Diabetes mellitus	1	Myocardsklerose	1	

7 Patienten gaben an, nicht mehr ernsthaft erkrankt gewesen zu sein.

Weiterhin wurden folgende, zum Zeitpunkt der Beantwortung bestehende Beschwerden angegeben:

Gruppe A und Gruppe B	Männer		Frauen	
	A	B	A	B
völlig beschwerdefrei	1	(1)	-	(2)
Druck im re. Oberbauch	1	(1)	1	(1)
Fettintoleranz	2	(1)	1	(1)
Obstipation	1	(1)	-	(3)
Völlegefühl	1	(-)	-	(1)
Juckreiz	2	(-)	-	(-)
Blähungen	-	(1)	1	(-)

Bei den angegebenen Beschwerden fällt die Gleichförmigkeit mit den Beschwerden auf, die von der nachuntersuchten Gruppe angegeben wurde. Auch die Quantität der Beschwerden unterscheidet sich von d nachuntersuchten Patienten nicht, so daß man annehmen darf, daß diese Patienten auch in bezug a klinische Untersuchung und Laborwerte keine anderen Ergebnisse bringen dürften.

III d) Verstorbene Patienten:

Von den 201 Hepatitispatienten waren uns bekannt bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 10 verstorben. 7 Patienten verstarben in der Zeit von der Entlassung aus dem Krankenhaus bis zum Winter 1967. Dazu kamen noch 3 Patienten, die während de akuten Stadiums der Hepatitis im Laufe der stationären Behandlung verstorben waren. Von diesen gehörten zwei der Gruppe der Patienten an, die mit Zusatztherapie behandelt wurden (Gruppe A und einer der Gruppe B. Als Todesursache der drei Patienten wurde angegeben:

Akute gelbe Leberdystrophie 2mal (1 x Gruppe A und 1 x Gruppe B)

Leberdystrophie und exsudative Enteropathie ungeklärter Ätiologie

und Lungenemphysem (Gruppe A),

als Todesursache der zwischenzeitlich verstorbene Patienten wurden folgende angegeben (nach Angaben der Hausärzte):

a) Patienten der Gruppe I (Zusatz):
   1. apoplektischer Insult,
   2. Morbus Hodgkin,
   3. und 4. unbekannte Todesursachen.

b) Patienten der Gruppe II (Basis):
   1. apoplektischer Insult,
   2. Bronchopneumonie,
   3. Myocardinfarkt bei Diabetes mellitus.

IV. Diskussion

a) Therapie der Hepatitis epidemica:

Spezifische Pharmaka, die den Ablauf der akuten Hepatitis zuverlässig beeinflussen, sind bisher nicht bekannt. Trotzdem oder vielleicht deswegen werden von der pharmazeutischen Industrie zahlreiche Pharmaka als Leberschutztherapie angeboten. Dabei ist meist die kritiklose Übertragung von Tierversuchen auf den Menschen der Grund, der dem Medikament Einzug in die Therapie verschafft hat (78). Die oben durchgeführten vergleichenden Untersuchungen bei Hepatitiskranken, die teils nur mit Bettruhe und Diät (Gruppe B), teils zusätzlich auch medikamentös behandelt wurden (Gruppe A), läßt als einzigen faßbaren Unterschied erkennen, daß in der Gruppe A der Bilirubinabfall ca. 1 Woche später als in der Gruppe B erfolgte. Eine sichere Differenz läßt sich ansonsten weder in der Krankheitsdauer noch in der Normalisierung der Transaminasenwerte nachweisen. Es muß allerdings anerkannt werden, daß die Erfolgsbeurteilung einer medikamentösen Therapie bei der Hepatitis besonders schwierig ist. So sind auch bei der oben angeführten eigenen Untersuchung zwei Einwände bei der Beurteilung der Ergebnisse unbedingt zu berücksichtigen:

1. Die Geschlechtsverteilung in den beiden vergleichenden Kollektiven ist deutlich verschieden. In der Gruppe A, also bei den Patienten, die noch eine zusätzliche medikamentöse Therapie bekamen, waren nur 38,2 % der Kranken Frauen und 61,8 % Männer. In der Gruppe B dagegen waren 47,2 % der Patienten männlichen Geschlechts bei 53,8 % Frauen. Diese Feststellung ist insofern wichtig, da nach Klatskin (57a) die Hepatitis epidemica bei Frauen im mittleren

Lebensalter länger und schwerer verläuft als bei gleichaltrigen Männern.

2. Der Beobachtungszeitraum zwischen der Gruppe A und der Gruppe B ist nicht identisch. Die Patienten, die zusätzlich mit Medikamenten behandelt wurden, waren durchschnittlich 5 Jahre eher an Hepatitis erkrankt als die Kranken in der Gruppe B. Es wäre also durchaus möglich, daß sich in dieser Zeit eine Virulenzänderung abgespielt hat.
Doch auch bei Berücksichtigung dieser Unsicherheitsfaktoren scheint eine Aussage über den Erfolg bzw. Mißerfolg einer zusätzlichen medikamentösen Therapie bei der Virushepatitis möglich, denn obige Untersuchungen zeigen, daß bei beiden Therapiegruppen in bezug auf initiale Transaminasenwerte, maximale Bilirubinwerte, Anteil der Patienten, die mit Prednisolon behandelt wurden sowie Zahl der Patienten, bei denen eine homologe Serumhepatitis möglich war, kein wesentlicher Unterschied bestand. So läßt sich also aus den oben angeführten Untersuchungen sagen, daß bei der akuten Hepatitis keine raschere Ausheilung der Erkrankung erzielt wird. Dieses Ergebnis entspricht damit der analogen Studie von Beck und Heilmeyer (44).

Keine Aussage hingegen ist aus der vorliegenden Arbeit wegen des zu kurzen Beobachtungszeitraumes der Gruppe B möglich zu der Frage nach dem Übergang der akuten Hepatitis in eine chronische Hepatitis oder Lebercirrhose. Nur bei einem Patienten der Gruppe B

in dem nachuntersuchten Kollektiv sahen wir sichere Zeichen einer Leberschädigung mit Transaminasenerhöhung, Bilirubinerhöhung, Urobilinogenurie, Lebervergrösserung sowie Stigmata, die für einen Leberschaden sprechen. Da dieser Patient regelmässigen Alkoholgenuß angab, ist eine Alkoholschädigung naheliegend. Eine Leberpunktion wurde von ihm abgelehnt.

Eine zusätzliche medikamentöse Therapie schien auch nicht den Übergang der Hepatitis in ein tödliches akutes Leberversagen zu verhindern, denn, wie unsere Untersuchungen ergaben, fand sich in Gruppe A bei 110 Patienten 2mal eine akute Leberdystrophie (= 1,8 %), wogegen in der Gruppe B von 91 Patienten nur 1 Patient daran starb (= 1,1 %).

Was bleibt, ist eine Behandlung, die in Bettruhe und Diät besteht. Auch diese Behandlung bei der Hepatitis epidemica weiter umstritten, wie die oben schon angeführten Untersuchungen von Chalmers (23) zeigen. Bei der guten Heilungstendenz der Virushepatitis ist sicherlich ein starres Festhalten an eine strenge Diät und Bettruhe nicht notwendig. Es besteht Übereinstimmung, bei der Diät sich nach dem Ernährungszustand und Appetit des Kranken zu richten (50). Weitgehende Bettruhe wird bei fast allen Autoren bis zur Normalisierung der Transaminasenwerte und bis zum Abfall des Serumbilirubins unter 2 mg% eingehalten.

Eine Behandlung der unkomplizierten akuten Hepatitis mit Corticosteroiden wird abgelehnt. Die oben erwähnten Untersuchungen von Haemmerli (51) zeigen, daß die unerwünschten Nebenwirkungen der Steroide oft erheblich sind und die Letalität

unter dieser Behandlung höher als die des Spontanverlaufes sein kann. So bleibt eine Steroidbehandlung beschränkt auf sehr schwere Fälle von akuter Hepatitis und Übergang in Leberdystrophie sowie auf Fälle mit langdauerndem Verschlußsyndrom mit hohen Bilirubinwerten.

b) Häufigkeit der "posthepatitischen Hyperbilirubinaemie"

Wie einleitend erwähnt, bleibt evtl. als einzig faßbares Zeichen der Hepatitiserkrankung eine Resthyperbilirubinaemie über Monate und Jahre hinaus bestehen. Angaben über die Häufigkeit dieser Störungen aus der Literatur zeigt Tabelle 23

Tabelle 23

Angaben über die Häufigkeit der posthepatitischen Hyperbilirubinaemie (zusammengestellt nach Literaturangeben).

Autor	Anzahl der Patienten	posthep. Hyperbilirubinaemie	%	Bemerkungen
Ewers u.a. (33)	102	6	5,9	2mal S renikt rus
Franken (36)	144	5	3,4	Stuhl Patien mit p hepat scher Hyperb lirub aemie ter 3 Jahre
Siede und Klamp (88)	149	12	8,1	-
Franken (37)	112	5	4,4	-

Bei unseren Untersuchungen fanden sich bei 89 nachuntersuchten Patienten bei 5 eine isolierte Bilirubinerhöhung von 1,2 bis 2 mg%. Das sind 5,7 % und entsprechen damit den Ergebnissen in der obigen Tabelle.

Bei den oben angeführten Untersuchungen fanden sich also isolierte Bilirubinerhöhungen in etwa 3 bis 8 % der Patienten, die an einer Virushepatitis erkrankt waren. Eine auffällige Übereinstimmung in der Zahl der Hyperbilirubinaemien findet sich bei Reihenuntersuchungen der Patienten, bei denen eine Hepatitiserkrankung in der Anamnese nicht bekannt war.

Tabelle 24

Hyperbilirubinaemien im Serum bei Normalkollektiven
(Methode nach Jendrassik und Grof nach Franken (37)

Autoren	Jahr	Zahl der Patienten	Gesamtbilirubin
With	1943	300	1,2 mg% = 6 %
Abwall et al	1946	383	1,1 mg% = 5,2 %
David	1952	1002 Blutspender	1,1 mg% = 4,2 %
Steiger u. Roth	1968	768	1,1 mg% = 4,4 %

Der Vergleich der beiden letzten Tabellen legt es nahe anzunehmen, daß die sogenannte "posthepatitische Hyperbilirubinaemie" nach einer Virushepatitis identisch ist mit einer funktionellen Hyperbilirubinaemie. Dafür sprechen auch die histologischen Untersuchungen von LBianchi, wonach eine histologische

Unterscheidung zwischen konstitutioneller und post-
hepatitischer Hyperbilirubinaemie nicht möglich ist
(9). Offenbleiben muß die Frage, ob es sich bei dem
Ikterus juvenilis intermittens um eine "posthepatiti-
sche Hyperbilirubinaemie" nach einer nicht erkannten
anikterischen Hepatitis handelt oder ob bei einer
bleibenden Hyperbilirubinaemie nach einer manifest
gewordenen Hepatitis ein erst jetzt erkannter, jedoch
schon vorher bestehender Morbus Meulengracht vorlag.
Familienuntersuchungen sprechen für die zweite Mög-
lichkeit (29). Endgültige Klarheit in dieses Problem
dürfte jedoch erst gebracht werden, wenn spezifische
Testmethoden zum Nachweis einer bestehenden oder ab-
gelaufenen Virusinfektion bekannt sind. Vielleicht
ist man mit der Entdeckung des Au-SH-Antigens dem Zi
etwas nähergekommen.

c) "Posthepatitis-Syndrom"

Von den 89 von uns nachuntersuchten Patienten gaben
lediglich 35 (= 39,3 %) an, seit ihrer Entlassung au
der Klinik völlig beschwerdefrei zu sein. Diese
Prozentzahl war in beiden Therapiegruppen etwa gleic
groß, und zwar waren es in Gruppe A 14 von 35 Patien
ten (= 50 %) und in Gruppe B 38,7 % (21 von 54 Patie
ten).Von den übrigen Patienten wurde eine ganze Reih
von Beschwerden angegeben, die auf ein chronisches L
berleiden schliessen lassen konnten. Dabei fanden si
in der Reihenfolge der Häufigkeit Druck im rechten
Oberbauch, Fettintoleranz, Blähungen, Völlegefühl,
Leistungsminderung. Ein Unterschied bezüglich der an
gebenen Beschwerden in beiden Therapiegruppen läßt s
nicht feststellen. Inwieweit jedoch die oben angefüh
ten Klagen als Folge der Hepatitis im Sinne eines
"Posthepatitis-Syndroms" zu werten sind, kann aus

unseren Untersuchungen nicht gesagt werden. Hierzu wäre der Vergleich mit einem Patientenkollektiv, das bekanntermaßen nicht an Hepatitis erkrankt war, nötig.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus sind von Hepatitispatienten uns bekanntermaßen sieben verstorben, und zwar 4 aus der Gruppe A und 3 aus der Gruppe B. Eine Differenz hinsichtlich dieser Spättodesfälle läßt sich also nicht feststellen.

V. Zusammenfassung

1. Es wird eine kurze Übersicht zur Geschichte der Hepatitis epidemica und zum derzeitigen Wissen der Ätiologie, Pathogenese, Verlauf, Therapie und Prognose dieser Erkrankung gegeben. Unsere Untersuchungen sollen Antwort auf die Fragen nach dem Nutzen einer zusätzlich medikamentösen Therapie bei der Hepatitis epidemica und nach der Häufigkeit einer "post-hepatitischen Hyperbilirubinaemie" geben.

2. Die Krankenblätter der 201 Patienten, die in den Jahren 1958 bis 1967 (1. Quartal) in der Medizinischen Klinik der Universität Marburg w gen einer Hepatitis infectiosa behandelt wurde wurden ausgewertet. Dabei konnten zwei Therapi gruppen unterschieden werden:

   a) In den Jahren 1958 bis 1962 wurde neben Bettruhe und Diät eine Therapie mit Infusio Vitaminen, Leberextrakten u. ä. durchgeführ (110 Patienten).

   b) Ab Ende 1962 bis 1967 wurde lediglich eine Therapie mit Diät und Bettruhe eingehalten (91 Patienten).

3. In beiden Therapiegruppen wurde das Verhalten von Bilirubin, GPT sowie der Krankenhausaufenthalt miteinander verglichen. Ein schnellere Bilirubin- bzw. Transaminasenabfall und dadurc eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes durch die zusätzliche medikamentöse Therapie konnte nicht festgestellt werden. Es fiel im Gegenteil sogar ein schnellerer Bilirubinabfal in der Gruppe B auf. Der Übergang in eine akute Leberdystrophie kann durch die zusätzlic Therapie nicht verhindert werden.

4. Allen 201 Patienten wurde eine Aufforderung zur Nachuntersuchung geschickt. 89 Patienten leisteten ihr Folge. 11 Patienten schickten einen ausgefüllten Fragebogen zurück. Bei den Untersuchungen fanden sich getrennt nach den einzelnen Therapiegruppen Zeichen einer Leberschädigung in

   Gruppe A:
   3mal eine isolierte Hyperbilirubinaemie,
   1mal eine Erhöhung der GOT auf 20 mU mit einem Takatawert von 60 %, einer Hypalbuminaemie von 49 % und einer Erhöhung der Gammaglobuline von 27 %.

   Gruppe B:
   1mal eine Leberschädigung mit GPT (20 mU) und GOT-Erhöhung (25 mU), Erhöhung der alkalischen Phosphatase (74 mU) und einer Bilirubinerhöhung von 1,9 mg%. Weiter fanden sich Stigmata einer chronischen Leberschädigung wie Weißnägel, Teleangiektasien und Palmarerythem. Der Patient gab Alkoholabusus zu.
   2mal eine isolierte Hyperbilirubinaemie,
   3mal eine Erhöhung der Gammaglobuline.

5. Insgesamt fanden sich 5 Fälle von isolierter Hyperbilirubinaemie bei 89 nachuntersuchten Patienten (= 5,7 %). Die Zahl entspricht damit der Prozentzahl an isolierter Bilirubinerhöhung in Vergleichskollektiven, die bekanntermeise keine Hepatitis infectiosa durchgemacht haben. Das Krankheitsbild der "posthepatitischen Hyperbilirubinaemie" als Folgeerkrankung der Hepatitis infectiosa bleibt sehr fraglich.

VI. Literaturverzeichnis

1. A l m e i d a , J.D., Waterson, A.P.:
Das Australia-Antigen und seine Beziehung zur Hepatitis.
Internist 11, Nr. 3, 73 (1970)

2. A n d e r s e n , Th., Tulinius, S.:
The etiology of hepatitis epidemica II,
Act. med. Scand. 95, 497 (1938)

3. A r i a s , J.M.:
Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells.
Amer. J. Med. 31,510 (1961).

4. B a u m a n n , E.D.:
Über die Erkrankungen der Leber im klassischen Altertum,
Janus 35, 153 - 168 (1931)

5. B e c k e r , J.J.:
Parnasus medicinalis illustratus zoologica,
Kap. 100, S. 93, Ulm (1963)

6. B e c k e r , M.D., Scheuer, P.J., Baptista, A., Sherlock, S.:
Prognosis of chronic persistent hepatitis,
Lancet I, 53 (1970)

7. B e i g l b ö c k , W.:
Neuere Erkenntnisse über Klinik und Behandlung der infektiösen Hepatitis
Wien. med. Wschr. 109, 311 - 312 (19

8. B e t t g e , S., Hornung, G.:
Zur Genese der posthepatitischen Hyp bilirubinaemie durch Ermittlung des Bilirubintransfers,
Klin. Wschr. 47, S. 149 - 154 (1969)

9. B i a n c h i , L.:
Punktat-Morphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis,
Bern, Stuttgart; Huber-Verlag (1967)

10. B j o e r n e b o e , M.:
In Hepatitis frontiers,
Boston 1957, S. 563

11. B l u m , A.L., Stütz, R., Haemmerli, U.P.,
Schmid, P., Schmidt, M.:
Zitiert in Schmid, M.:
Zur Frage der chronischen Hepatitis,
Dtsch. med. Wschr. 92, 257 (1967)

12. B l u m b e r g , B.S.:
Polymorphismus of serum proteins and
the development of isoprecipitins in
transfused patients.
Bull. N.Y. Acad. Med. 40, 377 (1964)

13. B l u m b e r g , B.S., Sutnick, A.J., London, W.T.:
Hepatitis and leukemia: Their relation
to Australia antigen.
Bull. N.Y. Acad. Med. 44, 1566 (1968)

14. B l u m b e r g , B.S., Alter, H.H., Visnich, S.:
A "new" antigen in leukemia sera,
J. Amer. med. Ass 191, 541 (1965)

15. B l u m b e r g , B.S., Gerstley, B.J.S., Hunger-
ford, D.A., London, W.Th., Sutnick, A.J.:
A serum antigen (Australia antigen) in
Down's syndrome, leukemia and hepatitis,
Ann. intern. Med. 66, 924 (1967)

16. B l u m b e r g , B.S., Melartin, L., Lechat, M.,
Gunito, R.S.:
Association between lepromatous leprosy
and Australia antigen,
Lancet I, 173 (1967)

17. B o e d e r , K.J., Schmidt, H., Khanisi, A.:
Therapie akuter und chronischer Leber-
erkrankungen mit einer Vitamin-B_{12}-Kom-
bination und anabolen Hormonen.
Med. Welt 17, 730 - 734 (1966)

18. B ö r n e r , E.:
Hepatitisverlauf mit und ohne Vit. B_{12}-
Folsäure-Therapie.
Med. Welt 21, 1107 - 1112 (1970)

19. B o l l , J., Wujanz, G.:
Die alkalische Leukocytenphosphatase bei der Diagnose der akuten Hepatiti
DMW 94, Nr. 7, 318 (1969)

20. B y n u m , W.T.:
Mavero-hepatic icterus (black liver jaundice)
Gastroenterology 33, 97 (1957)

21. C a e l i u s , Aurelius:
Opera. Hrsg. v. I.E. Drabkin, Chicago 1950, 755 (De morbis chronicis)

22. C e l s u s , A.C.:
De medicina. Lib. 3, cap. 21, Jrsg. v. F. Marx, Leipzig 1915, S. 134

23. C h a l m e r s , Th.C., Eckhardt, R.D., Reynolds, W.E., Cijarroa, J.G., Deane, N., Reistein, R.W., Smith, C.W., Davidson, Ch.S.:
The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormiliti
J. clin. Invest. 34, 1163 (1955)

24. C o l o m b i , A., Thierlen, H., Engelhart, G., Duckort, F., Hecht, Y., Koller, F.:
Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis,
Schweiz. med. Wschr. 51, 1716 (1967)

25. C o s s a r t , Y., Taylor, P.E., Vahrman, J., Zuckerman, A.J.,
Australia Sh-antigen in hepatitis patients in London,
Brit. med. J. III, 755 (1969)

26. De la C u a d r a , J.,:
Zum Problem der Hepatitis,
Praxis 39, 246 (1950)

27. D i b l e , J.H., Mc. Michal, J., Sherlock, S.P.V.:
Pathology of acute hepatitis, Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice.
Lancet II, 402 (1943)

28. D i o g u a r d i , N., Vergani, C.:
Comportamento delle immunoglobuline in corso de epatite acuta, epatite evolutiva, cirrosi post-nechrotica e cirrosi alcoolica,
Minierva med. 60, 2141 (1969), mitgeteilt in DMW 95, Nr. 2, 11 (1970)

29. D ö l l e , W.: Die Bedeutung der Familienuntersuchung bei Begutachtung von Personen mit Hyperbilirubinaemie.
Med. Klinik 57, Nr. 43, 1814 (1962)

30. D u b i n , J.N., Sullivan, Jr., B.M., Le Golvan, P.C., Murphey, L.C.:
The cholestatic form of viral hepatitis: experiences with viral hepatitis at Brooke Army Hospital during the years 1951 to 1953.
Amer. J. Med. 29, S. 55 (1960)

31. D u b i n , J.N., Johnson, F.B.:
Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in the liver cells: a new clinico-pathological entity with a report of twelve cases,
Medicine (Baltimore) 33, 155 (1954)

32. D u b i n , J.N.:
Chronic idiopathic jaundice. A review of fifty Cases.
Amer. J. Med. 24, 268 - 292 (1958)

33. E w e r s , H.R., Fischer, J., Brittinger, G.:
Zur Frage der Spätschäden an der Leber nach Hepatitis infectiosa.
DMW 95 Nr. 45, 2266 (1970)

34. F l e i s c h m a n n , M.:
Katamnestische Untersuchungen zur Hepatitis infektiosa.
Med. Klin. 65, 1208 (1970)

35. Franken, F.H.:
Die Leber und ihre Krankheiten.
Stuttgart 1960, S. 58, Ferd.-Enke-Verlag

36. Franken, F.H., Amelung, D., Garke, P., Pohle, D., Liebermeister, H., Deugemann, F.J.:
Katamnestische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Lebercirrhose.
DMW 91, Nr. 40, S. 1753 (1966)

37. Franken, F.H.:
Konstitutionelle oder posthepatitische Hyperbilirubinaemie?
DMW 15, 344 (1970)

38. Geisberger, H.:
Vergleichende Behandlungsergebnisse bei Leberparenchymerkrankungen,
Wien. med. Wschr. 107, 240 - 242 (1957)

39. Gilbert, A., Lereboullet, P.;
La cholémie simple familiale.
Sem. méd. Paris, 21, 241 (1901)

40. Gock, D.J., Kavey, N.B.:
Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors,
Lancet I, 1055 (1969)

41. Gutzeit, K.:
Die Hepatitis epidemica.
Münchn. med. Wschr. 92, 1162 (1950

42. Haemmerli, U.P., Stutz, R., Blum, A., Schn P., Schmid, M.:
Akute Virushepatitis: Verlauf und Spätfolgen mit und ohne Steroidthe pie,
mitgeteilt in Materna Medica Nordmark XX, 12, S. 708 (1968)

43. Havens, W.P.:
Viral hepatitis. Clinical pattern and diagnosis,
Amer. J. Med. 32, 665 (1962)

44. H e i l m e y e r , L., Beck, K.:
Zur Therapie der akuten Virushepatitis.
Münchn. med. Wschr. 111, 837 - 846 (1969)

45. H e i n r i c h , H.:
Vitamin-Stoffwechsel und Vitamin-Therapie bei Lebererkrankungen. Unter besonderer Berücksichtigung des Vit. B_{12}, der Folsäure und anderer B-Vitamine.
Med. Welt 35, 1791 (1966)

46. H e n n e b e r g e r , G.:
Zum Problem der Ätiologie der Hepatitis infektiosa,
Münchn. Med. Wschr. 48, 2525 - 2528 (1967)

47. H e n n i n g , A.:
Über epidemischen Ikterus.
Sammlung klin. Vortr. 1, Nr. 8, 77 (1890)

48. H i r s c h m a n , R.J., Shulman, N.R., Barker, L.F., Smith, K.O.:
Virus-like particles in sera of patients with infektious and serum hepatitis.
J. Amer. med. Ass. 208, 1667 (1969)

49. I v a n y i , I., Gall-Horvath, G.:
Some hematologic observations in acute virus hepatitis.
Folia Haemat. (Lpz.) 77, 71 (1960)

50. J a h n k e , H.:
Hepatitis und ihre Folgezustände.
Monatskurse f. d. ärztl. Fortbildung, 14, 5, 304 - 307 (1964)

51. J o h n , H.D., Wepler, W.:
Zum Problem der hepatitischen Cirrhose.
DMW 95, Nr. 26, S. 1401 (1970)

52. K a b o t h , U., Schober, A., Arndt, H.J., Vido, I., Selmair, H., Gailasch, E., Verma, P., Thomssen, R., Creutzfeldt, W.:
Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern.
DMW 95, Nr. 43, 2157 (1970)

53. K a l k , H.: Über die posthepatitische Hyperbilirubinaemie.
Gastroenterologie 84, S. 207 (1955)

54. K a l k , H.: Hepatitis und posthepatitische Lebererkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63, 196, (1957)

55. K a l l a i , L.:
Posthepatitis Syndrom.
Gastroenterologie 83, S. 77 (1955)

56. Kapferer, R.: Die Werke des Hippokrates,
Stuttgart/Leipzig 1934 - 38,
(dtsch. Übersetzung)

57. K i n d l e r , U., Koch, D.:
Zur Frage der Spezifität der Serum-Immunglobulinbestimmung bei der Diagnose der akuten Hepatitis im Vergleich zu anderen klinisch-chemischen Untersuchungen.
DMW 95, Nr. 28, 1483 (1970)

57 a) K l a t s k i n , G.:
Subacute hepatic necrosis and post-necrotic cirrhosis due to aniceteric infections with the hepatitis virus.
Amer. J. Med. 25, 333, (1958)

58. K r a s s n i t z k y, O., Pesendorfer, F., Wewalka F.:
Australia-Sh-Antigen und Lebererkrankungen.
DMW 95, Nr. 6, 249 (1970)

59. K r e c h , K., Sonnabend, W., Jung, M.:
Der Nachweis von Australia-Antigen (Au-Ag/SH-AG) im Serum von gesunden und erkrankten Personen in der Schweiz.
Schweiz. med. Wschr. 100, Nr. 15 (1970)

60. K r i e g , D. u. Weigl, E.:
Epidemiologische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Lebercirrhose.
Acta hepato-splenol. (Stuttg.), 16, 25 (1969)

61. K ü h n , H.A., Kuntz, E.:
Behandlung der akuten Virushepatitis.
Med. Klin. 62, 1893 (1967)

62. K u n k e l , H.G., Labby, D.H., Hoagland, C.L.:
Chronic liver disease following infectious hepatitis.
Ann. intern. Med. 27, 202 (1947)

63. L u t h r a , M.S., Scherl, D.N., Golden, D., Funkel, M., Collica, J.C.:
Scintiphotography in hepatitis,
Arch. intern. Med. 122, 207 (1968)

64. M a n d e m a , E., De Fraiture, W.H., Nieweg, O., Arends, A.:
Famial Chronic Idiopathic Jaundice (Dubin-Sprinz-Disease) with a Note on Bromsulphalein Metabolism in this Disease.
Amer. J. Med. 28, 42 (1960)

65. M a r t i n i , G.A.:
Hepatitis infectiosa (Virushepatitis), "Die Prognose chronischer Erkrankungen", herausgegeben von F. Linneweh, Springer-Verlag 1960

66. M a r t i n i , G.A., Dölle, W.:
Gelbsucht mit Verschlußsyndrom aus nichtmechanischer Ursache.
Klin. Wschr. 36, 272 (1958)

67. M a r t i n i , G.A., Strohmeyer, G., Dölle, W.:
Was ist gesichert in der Therapie von Leberkranken?
Internist 10, Nr. 12, 456 - 464 (1969)

68. M e u l e n g r a c h t , E.:
Icterus intermittens juvenilis.
Klin. Wschr. 18, Nr. 4, 118 (1939)

69. Meulengracht, E.:
A review of chronic intermittent juvenile jaundice.
Quart. J. Med. 16, 83 - 98 (1947)

70. Müller, E., Brinkmann, W., Weber, O., Wildhirt, E.:
Nebenwirkungen durch Glucocorticoide in der Lebertherapie.
DMW 94, Nr. 26, S. 1371 - 1373 (1969)

71. Müller, Th.:
Hepatitis epidemica mit hoher Letalität im Kanton Basel-Stadt im Jahre 1946.
Schweiz. Med. Wschr. 77, 30, 796 (1947)

72. Okochi, K., Murakami, S.:
Observations on Australia-antigen in Japanese.
Vox Sang. (Basel) 15, 374 (1968)

73. Paullini, K.F.:
Neuvermehrte heilsame Dreckapotheke.
Frankfurt 1699, Kap. 12, S. 168;
Kap. 14, S. 189

74. Popper, H., Rubin, E.:
Morphologie und Funktion der chronisch erkrankten Leber,
Gastroenterologie 1, 211 (1963)

75. Powell, L.W., Hamingway, E., Billing, B.H., Sherlock, S.:
Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome),
New. Engl. J. Med. 277, 1108 (1967)

76. Prince, A.M.:
An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 60, 814 (1968)

77. Quecke, K.:
Die Behandlung der Gelbsucht mit Schafläusen.
Med. Monatsschr. 5, 338 - 361 (1951)

78. R ö s s l e r , R., Havemann, K.:
Zur Pathogenese der chronischen Hepatitis.
DMW 95, Nr. 1, S. 34 - 39 (1970)

79. R o h o l m , K., Iversen, P.:
Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies
Acta path.-microbiol. scand. 16, 427 (1939)

80. R o t o r , A.B., Manahan, L., Florentin, A.:
Familial non-hemolytic, jaundice with direct von den Bergh reaction
Acta med. phillipina 5, 37 (1948)

81. S a g i l d , U., Dalgaard, O.Z., Tygstrup, N.:
Constitutional Hyperbilirubinaemia with unconjugated Bilirubin in the Serum and Lipochrome-like Pigment Granules in liver.
Ann. intern. Med. 56, 308 (1962)

82. S a n w a l d , R., Sauerbruch, T.:
Australia (SH)-Antigen bei Blutspendern und Empfängern.
DMW 95, Nr. 43, 2153 (1970)

83. S e i f e r t , E.:
Verlaufsbeobachtungen bei akuter Virushepatitis.
Wien. klin. Wschr. 78, 736 (1966)

84. S e l m a i r , H., Wildhirt, U., Junge, U.:
Nachuntersuchungen über die Prognose der Virushepatitis.
Med. Klin. 64, 103 (1969)

85. S h a l d o n , S., Sherlock, S.:
Virus hepatitis with features of prolonged vile retention
Brit. med. J. II, S. 734 (1957)

86. S h e r l o c k , S.:
Krankheiten der Leber und der Gallenblase.
München 1965, übersetzt von J. Eisenburg

87. S i e d e , W., Klamp, A.:
Spätfolgen der Virushepatitis,
Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde 18, 283 (1962)

89. S i l v e r b e r g , M., Wherrett, B., Worden, E., Neumann, P.C.:
An evaluation of rest and low-fat diets in the management of acute infections hepatitis.
J. Pediat. 94, 260 (1969)

90. S u d h o f f , J.:
Die Spätprognose der Virushepatitis auf Grund eines klinische Krankengutes,
Inaug. Diss. Hamburg 1964

91. S t u h l f a u t h , U.:
Die Verwendung der Fructose in der modernen Therapie.
Med. Klin. 36, 1554 - 1561 (195

92. S c h a e f e r , J.W., Schiff, L., Gall, E.A., Okawa, Y.:
Progression of acute hepatitis to postnecrotic cirrhosis.
Amer. J., Med. 42, S. 348 (1967

93. S c h i f f , L., Billing, B.H., Oikawa, Y.:
Familial nonhemolytic jaundice with conjugated Bilirubin in the serum.
New Engl. J. Med. 260, 1315 (19

94. S c h m i d , M.:
Die chronische Hepatitis.
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, S. 79 - 84 (1966)

95. S c h m i d , M.:
Zum Begriff der lupoiden Hepati
DMW 95, Nr. 14, S. 783 - 784 (1970)

96. S c h m i d t , K.E.A.:
Über den erworbenen hämolytisch Ikterus und die intermittierend Hyperbilirubinaemie nach Hepatitis epidemica.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 38 (1952/53)

97. S c h m i d t , P., Hofstetter, J.R.:
La M-Globuline dans l'hepati virale.
Schweiz. med. Wschr. 98, 184 (1968)

98. T h a l e r , H.:
Therapie der chronischen Leberkrankheiten.
Therapiewoche 18, 1699 (1968)

99. T h a l e r , H.: Kritische Betrachtung der Grundlagen unserer Lebertherapie.
Dtsch. med. Wschr. 95, Nr. 10, S. 526 (1970)

100. T h e u e r , D.: Folgezustände nach Hepatitis infectiosa.
Dtsch. Gesundheitswesen 23, Nr. 34, S. 1593 - 1599 (1968)

101. V i r c h o w , R.:
Aus dem pathologisch-anatomischen Kurse des Prof. R. Virchow XII, Ikterus.
Wien. med. Wschr. 8, 410 (1858)

102. V o e g t , H.: Zur Aetiologie der Hepatitis epidemica.
Münch. med, Wschr. 89, 76 (1942)

103. W i l d h i r t , E.:
Allgemeine Leberschutztherapie.
Th. d. G. 107, Nr. 2, S. 150 - 165 (1968)

104. W o r l d H e a l t h O r g a n i z a t i o n :
Expert Committee on hepatitis:
Report in World Health Org. Techn. Rep. Ser. 62, mitgeteilt bei Sherlock (86).

105. W r i g h t , R., Mc. Collum, R.W., Klarskin, G.:
Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Lancet II, 117 (1969)

L e b e n s - a u f

Geboren wurde ich am 12. Mai 1942 als 2. Kind des Zahnarztes Dr. Wilhelm Bungartz und der Zahnärztin Dr. Maria Bungartz in Gelsenkirchen. 1948 erfolgte meine Einschulung. Ostern 1953 wechselte ich zum Max-Planck-Gymnasium in Gelsenkirchen-Buer über, welches ich im Februar 1962 mit dem Abitur verließ.

Mein medizinisches Studium begann ich im Sommer 1962 in Gießen. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Oktober 1964 wechselte ich im Sommer 1965 zur Universität München über, an der ich zwei Semester immatrikuliert war. Den Abschluß meines Studiums erlebte ich in Marburg. Hier bestand ich am 20. 2. 1967 mein medizinisches Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit begann ich im Juni 1968 auf der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals in Gelsenkirchen-Buer. In diese Zeit fiel auch meine Heirat. Am 1. Januar 1969 wechselte ich auf die innere Abteilung des St. Hedwig-Hospitals in Gelsenkirchen-Resse. Den Abschluß meiner Medizinalassistentenzeit erlebte ich auf der gynäkologischen Abteilung des gleichen Krankenhauses.

Im Januar 1970 erhielt ich meine Approbation. Im Februar des gleichen Jahres wurde mein Sohn geboren. Bis März 197 arbeitete ich wiederum auf der inneren Abteilung des St. Hedwig-Hospitals. Seit April 1972 bin ich als Assistenzarzt auf der inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses in Essen beschäftigt. Ich wohne in Gelsenkirchen-Buer, Westerholter Straße 70.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Gießen:
Hanle, Fritz, Antel, Rollhäuser, Kröhnke, v. Denffer, Thauer, Staudinger, Blasius, Rohen, Sandritter, Grab, Kemkes, Kuntz, Oehlert,

in München:
Liebbrand, Büngeler, Eder, Eyer, Bodechtel, Zenker, Merte, v. Braunbehrens, Herrmann, Weber, Kolle, Bickenbach,

in Marburg:
Siess, Löhr, Linneweh, Braun-Falco, Buchholz, Siegert, Schleyer, Rohen, Gedigk, Streicher, Straub, Exner und Heuser.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit unter dem Titel:

"Katamnestische Untersuchungen an 201 Patienten mit akuter Virushepatitis unter besonderer Berücksichtigung der post-hepatitischen Hyperbilirubinaemie"

in der Medizinischen Klinik Marburg,
unter Leitung von Prof. Dr. W. Dölle,
mit Unterstützung durch Prof. Dr. A. Bode,

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 26. 3. 1973

Joel Burgart